Aus der Abteilung Dermatologie III
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. Fischer
der Hautklinik der Universität Tübingen

WIRKUNGSVERGLEICH EINER KOMBINATION VON ETILEFRIN–DEPOT UND DIHYDROERGOTAMIN MIT DEN EINZELWIRKSTOFFEN BEI ORALER MEDIKATION UND UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER WIRKUNG AUF OBERFLÄCHLICHE HANDVENEN

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von
CHRISTA LENNERT
aus Duderstadt

1981

Aus der Abteilung Dermatologie III
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. Fischer
der Hautklinik der Universität Tübingen

WIRKUNGSVERGLEICH EINER KOMBINATION VON ETILEFRIN–DEPOT UND DIHYDROERGOTAMIN MIT DEN EINZELWIRKSTOFFEN BEI ORALER MEDIKATION UND UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER WIRKUNG AUF OBERFLÄCHLICHE HANDVENEN

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von
CHRISTA LENNERT
aus Duderstadt

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. K. Voigt
1. Berichterstatter:	Professor Dr. H. Fischer
2. Berichterstatter:	Professor Dr. R. Haasis

gedruckt bei fa. H.-J. Köhler, Reprografischer Betrieb , Tübingen

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	METHODIK	2
3.	ERGEBNISSE	5
4.	DISKUSSION	34
	A Verhalten von Herzfrequenz und arteriellen Kreislaufparametern unter den Vergleichssubstanzen	34
	B Verhalten der venösen Kreislaufparameter unter den Vergleichssubstanzen	38
	C Nebenwirkungen	50
	D Zusammenfassender Vergleich der Substanzwirkungen - Vorteile und Nachteile von IK-28	51
5.	ZUSAMMENFASSUNG	53
6.	LITERATURVERZEICHNIS	54

LEBENSLAUF

1. EINLEITUNG

Zwei schon lange therapeutisch verwendeten Substanzen, dem Sympathomimetikum Etilefrinhydrochlorid (EF) und dem Mutterkornalkaloid Dihydroergotaminmesilat (DHE) werden, neben anderen Kreislaufwirkungen, venentonisierende Eigenschaften zugesprochen (für EF vgl. SCHNEIDER, 1956; KOBINGER, 1965; für DHE vgl. RIECKERT und PAUSCHINGER, 1967).

In dieser Arbeit soll die Wirkung einer Kombination dieser beiden Medikamente im Vergleich mit den Einzelstoffen am gesunden Menschen beobachtet und, soweit möglich, interpretiert werden. Dabei steht die Frage im Vordergrund, ob die Kombination einen s t ä r k e r e n Effekt auf periphere Venen erbringt.

Eine Untersuchung über die Wirkung an peripheren Venen bei intravenöser Gabe der Kombination ist bereits vorgenommen (INOUE et al., 1980). Entscheidend für die eventuelle therapeutische Verwendung ist jedoch auch, daß eine Venentonisierung nicht nur nach parenteraler, sondern auch nach o r a l e r Darreichung nachgewiesen werden kann.

Gleichzeitig wird die D a u e r der Wirkung geprüft. Dabei liegt EF in verzögerter Form[1)] vor, DHE jedoch in unverzögerter Zubereitung[2)], so daß sich die Kombination mit der vorläufigen Bezeichnung IK-28 ebenfalls aus Etilefrinhydrochlorid in Depot-Form und Dihydroergotaminmesilat unverzögert zusammensetzt. Das besondere Augenmerk gilt der Langzeitwirkung dieser Kombinationsform.

Die vorliegende Studie beschäftigt sich demnach mit dem Vergleich der Substanzen EF-Depot, DHE und ihrer Kombination bei oraler Medikation.

1) Effortil Depot Perlongetten (R), Boehringer Ingelheim

2) Tonopres Forte (R), Boehringer Ingelheim

2. METHODIK

Da mit Blutdrucksteigerung zu rechnen war, wurden 12 gesunde, möglichst hypotone, Probanden ausgewählt. Die 5 Frauen und 7 Männer mit einem mittleren Ruheblutdruck von 97/63 mm Hg, einem Durchschnittsalter von 26 Jahren und durchschnittlichem Körpergewicht von 63,5 kg erhielten an vier verschiedenen Tagen abwechselnd 3 Placebodragées, 3 Dragées EF-Depot zu je 25 mg, 3 Dragées DHE zu je 2,5 mg und die Kombination IK-28 (also 3 Dragées mit jeweils 25 mg EF-Depot und 2,5 mg DHE). Die vier Präparate, einschließlich Placebo, waren in derselben Dragéeform hergestellt und für einen Doppelblindversuch randomisiert verschlüsselt abgepackt. Zwischen den einzelnen Untersuchungstagen wurde mindestens ein Tag freigelassen, um Interferenzen der Medikamente auszuschalten. Die Probanden waren nüchtern und hatten eine Woche zuvor keine vasoaktiven Pharmaka eingenommen.

Zur Beurteilung der Kreislaufwirkung der zu vergleichenden Substanzen wurden neben Blutdruck und Herzfrequenz drei venöse Parameter bestimmt, nämlich der Dehnungszustand ("compliance") einer oberflächlichen Handvene, außerdem Venendruck und Venenkapazität.

Nach einer halben Stunde Liegezeit wurde für alle Parameter ein Ausgangswert gemessen und danach sofort das Präparat verabreicht. Die Medikamentengabe entsprach der Zeit 0 Minuten. Anschließend wurden die Werte nach 30, 60, 90, 120 und 180 Minuten bestimmt. Die Meßzeit 180 min. wurde im Hinblick auf die Langzeitwirkung eingeführt, um festzustellen, ob nach drei Stunden noch ein relevanter Effekt vorhanden sei.

Der Dehnungszustand einer Vene wurde durch Messung des H a n d v e n e n d u r c h m e s s e r s nach einer von NACHEV et al. (1971) entwickelten, hier leicht modifizierten, optischen Methode bestimmt: Der Unterarm des Probanden liegt

oberhalb der Herzhöhe auf einer schrägen Schiene, so daß sich die oberflächlichen Handvenen entleeren. Ein Stereomikroskop wird rechtwinklig auf eine mit Farbe markierte Vene scharfgestellt. Eine Blutdruckmanschette am Oberarm wird auf 45 mm Hg aufgepumpt und abgewartet, bis die plethysmographisch geschriebene Kurve des Bluteinstroms am Unterarm auf einem Plateau verharrt, d.h. bis arterieller Einstrom und venöser Abstrom im Gleichgewicht sind: durchschnittlich 5 Minuten. Dann wird das Mikroskop wieder auf die Markierung scharfgestellt. Die Differenz zwischen den so ermittelten Werten ist ein Maß für den Venendurchmesser.

Das Abwarten bis zum Plateau der Volumenkurve stellt die Modifikation gegenüber der ursprünglichen Methode dar. NACHEV et al. (1971) messen zu einem fixen Zeitpunkt. Die Messung auf dem Gipfelpunkt der Kurve gibt aber eher die individuellen physiologischen Differenzen wieder, die ja bei Medikamentenprüfung ermittelt werden sollen.

Die Erfinder der Methode stellten fest, daß der Ausgangsdurchmesser nach Ablassen des Staus sofort zurückkehrte, obwohl das Volumen noch etwas erhöht war. Dieser Umstand wurde zum Einstellen von Kontrollwerten ausgenutzt.

Es wurde darauf geachtet, daß an allen vier Untersuchungstagen dieselbe Stelle auf derselben Vene gemessen wurde. (Markierung mit mehrere Tage haftendem Permanentstift). Dies sollte zur besseren Vergleichbarkeit der Durchmesserwerte dienen, da ja die Hand verschieden große Venen mit unterschiedlichen Wandeigenschaften enthält (SCHEPPOKAT et al., 1958).

Ein großer V o r t e i l der optischen Methode ist, im Gegensatz zu der früheren plethysmographischen Venenmessung, die Möglichkeit einer Quantitätsbestimmung der Ausdehnung bzw. Konstriktion.

N a c h t e i l i g ist die erhebliche Verfälschung der Werte bei Bewegungen des Probanden. Schon eine minimale Bewegung der Hand läßt die Markierung aus der optischen Achse rutschen. Dies wurde durch verschiedene Fixierungsmaßnahmen zu verhindern gesucht, jedoch können in diesem Bereich aufgetretene Ungenauigkeiten nicht ganz ausgeschlossen werden. - Eine weitere Fehlerquelle ist die Temperaturabhängigkeit des Handvenendurchmessers (vgl. WHITE and UPWADIA, 1975). Es wurde daher versucht, die Raumtemperatur möglichst konstant zu halten, aber auch hier konnten Differenzen nicht ganz vermieden werden.

Bei einer Stauung von 45 mm Hg wurde die Zunahme der V e n e n k a p a z i t ä t , die der Füllungszunahme in Relation zum Ausgangsvolumen bei vorgegebenem Kontraktionszustand der Venenwand entspricht (WEIDINGER und STEINBACH, 1976), als Differenz zwischen Fußpunkt und Gipfel der plethysmographischen Kurve in ml pro 100 ml Gewebe ermittelt.

Der periphere V e n e n d r u c k wurde nach der Methode von MORITZ und v. TABORA (1910) am kontralateralen Unterarm bestimmt.

Der arterielle B l u t d r u c k wurde mit der Manschettenmethode nach RIVA-ROCCI-KOROTKOFF am Oberarm gemessen und die H e r z f r e q u e n z durch EKG-Ableitung ermittelt.

S t a t i s t i s c h e A u s w e r t u n g : Die Parameter des bei den 12 Probanden an 4 Tagen durchgeführten change over-Vergleiches, der doppeltblind nach dem Randomisierungsplan eines 3-fach wiederholten Lateinischen Quadrates angeordnet war, wurden einzeln einer 3-faktoriellen Varianzanalyse von gemischtem Typ (Probanden random, Präparatetage und Messungen fixed) unterzogen und auf Mittelwertsunterschiede nach der Methode der Orthogonalen Vergleiche untersucht.

3. ERGEBNISSE

Neben den Änderungen der Herzfrequenz wurden die zeitlichen Verläufe dreier arterieller und dreier venöser Kreislaufparameter unter den verschiedenen Medikamenten beobachtet. (Die hier besonders interessierenden venösen werden an den Schluß gestellt).

1. Herzfrequenz

Mittelwerte, Standardabweichungen und Orthogonale Vergleiche siehe Tabelle 1 und Abbildung 1, S. 11 bis 13.

IK-28 und EF heben sich gleichsinnig von DHE und Placebo ab: Über alle Meßzeiten gemittelt ist die Frequenz bei IK-28 und EF um 4,5 Pulsschläge/min. gegenüber der unter DHE und Placebo signifikant erhöht. DHE und Placebo bleiben beide in der Frequenz weitgehend unverändert.

Die Zweiergruppierung der vier Präparatetage zeigt sich ebenso deutlich im zeitlichen Verlauf über die sechs Messungen: Am IK-28 und EF-Tag steigt die Frequenz nach 30 Minuten bis zu Versuchsende signifikant gegenüber der Ausgangsmessung um durchschnittlich 6 Pulsschläge/min. Unter DHE und Placebo bleibt sie während des ganzen Versuchs nahezu unverändert. Die weitere Frequenzsteigerung von der 30- auf die 60min.-Messung am EF-Tag um durchschnittlich 3,8 Pulsschläge/min. läßt sich gegenüber den anderen drei Präparatetagen nicht sichern.

2. Systolischer Blutdruck

Mittelwerte, Standardabweichungen und Orthogonale Vergleiche siehe Tabelle 2 und Abbildung 2, S. 14 bis 16.

Auch bei diesen Werten zeigt sich die Zweiergruppierung: Der Gesamtmittelwert ist über alle Meßzeiten unter IK-28 und EF in gleicher Weise gegenüber DHE und Placebo um durchschnittlich 9 mm Hg signifikant erhöht. DHE und Placebo

unterscheiden sich wiederum nicht signifikant.

Zeitlicher Verlauf: Unter IK-28 ist der systolische Blutdruck gegenüber dem Ausgangswert um durchschnittlich 14,9 mm Hg bei den folgenden Meßzeiten erhöht. Gleichsinnig im zeitlichen Verlauf verhält sich EF mit einer Steigerung von 13,3 mm Hg. Die geringe Blutdruckerhöhung unter DHE und Placebo ist insignifikant; d.h. eine klinisch relevante Blutdurcksteigerung findet sich nur bei den Präparaten IK-28 und EF, während DHE einen placebogleichen Anstieg zeigt.

3. Diastolischer Blutdruck

Mittelwerte, Standardabweichungen und Orthogonale Vergleiche siehe Tabelle 3 und Abbildung 3, S. 17 bis 19.

Insgesamt, über alle Zeiten gemittelt, lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Präparaten feststellen.

Lediglich von Meßzeit 30 min. bis 90 min. tritt unter EF eine geringe, jedoch signifikant ausgewiesene Blutdruckabnahme auf.

4. Blutdruckamplitude

Mittelwerte, Standardabweichungen und Orthogonale Vergleiche siehe Tabelle 4 und Abbildung 4, S. 20 bis 22.

Aus den oben beschriebenen systolischen und diastolischen Werten ergibt sich notwendigerweise wieder die Zweiergruppierung: IK-28 gemeinsam mit EF gegenüber dem placebogleichen DHE, sowohl in den Gesamtmittelwerten als auch im Zeitverlauf.

In der zeitlichen Entwicklung zeigt IK-28 von Meßzeit 30 min. bis 180 min. gegenüber dem Ausgangswert mit 13,9 mm HG den etwas kleineren Amplitudenanstieg als EF mit 14,2 mm Hg, obwohl die Systole bei IK-28 höher liegt als bei EF.

Der letztere Wert ist bedingt durch die leichte diastolische Abnahme bei EF; in der Amplitude ist dies natürlich kein signifikanter Unterschied. Im gleichen Zeitraum steigen DHE und Placebo zwar signifikant gegenüber dem Ausgangswert um 4,5 bzw. 2,4 mm Hg an, unterscheiden sich jedoch voneinander nicht signifikant.

5. Peripherer Venendruck

Mittelwerte, Standardabweichungen und Orthogonale Vergleiche siehe Tabelle 5 und Abbildung 5, S. 23 bis 25.
(Aus technischen Gründen konnten die Venendruckwerte von Proband 12 nicht gewertet werden).

Es sind geringe Differenzen zwischen den Ausgangswerten vorhanden, jedoch keine signifikanten Unterschiede in den Gesamtmittelwerten aller Präparate.

Im zeitlichen Verlauf läßt sich jedoch eine auffällige Entwicklung nachweisen. Zunächst einmal steigt der Venendruck an allen vier Präparatetagen gegenüber den Ausgangswerten signifikant an, dabei finden sich aber von Meßzeit 30 min. bis zum Ende des Versuches (180 min.) keine Verlaufsunterschiede. Wohl aber zeigt sich zwischen 30 und 120 Minuten nach Gabe von IK-28 im peripheren Venendruck mit 1,36 mm Hg ein signifikant stärkerer Anstieg als bei EF mit 0,59 und DHE mit 0,54 mm Hg; Placebo erbringt eine Abnahme von 0,24 mm Hg. (Differenz zwischen EF und Placebo nur 0,83 mm Hg, zwischen DHE und Placebo nur 0,78 mm Hg). Somit erscheint es gerechtfertigt, anzunehmen, daß der periphere Venendruck etwa zwei Stunden lang unter IK-28 stärker ansteigt als unter den Einzelsubstanzen. Nach drei Stunden jedoch kehrt er auf das Niveau der Vergleichspräparate zurück (vgl. Abbildung 5, S. 25, zur Meßzeit 180 min.).

6. Venenkapazität

Mittelwerte, Standardabweichungen und Orthogonale Vergleiche siehe Tabelle 6 und Abbildung 6, S. 26 bis 29.

In seiner Wirkung auf die Venenkapazität hebt sich IK-28 sowohl im Gesamtmittelwert als auch im zeitlichen Verlauf signifikant von den anderen drei Präparaten ab: Der Gesamtmittelwert ist bei der Kombination gegenüber den anderen Präparaten um 19,3 % vermindert; demgegenüber unterscheiden sich die drei anderen nicht wesentlich voneinander.

Zeitverlauf: Unter Placebo erhöht sich die Venenkapazität signifikant gegenüber den Medikamententagen, an denen es zu signifikant unterschiedlichen Abnahmen kommt. Zwischen 30 und 120 Minuten nimmt die Venenkapazität in Relation zum Placebo-Anstieg unter IK-28 um das 5-fache ab, unter DHE um das 2,5-fache und unter EF um das 0,6-fache (Der Anstieg unter Placebo wird gleich 1,0 gesetzt).
In diesem Zeitraum zeigt sich bei der Kombination eine auffällige Parallelität zum Venendruckverhalten. Nach drei Stunden aber stellt sich die Kapazität unter IK-28 zwischen den Werten des hier stärker wirkenden DHE und des schwächeren EF ein (vgl. Abbildung 6, S. 29, zur Meßzeit 180 min.).

Bei EF tritt zur Meßzeit 120 min. ein eigenartiges Sprungverhalten auf: Die Kapazität ist bei der 120 min.-Messung gegenüber der 90 min. und 180 min.-Messung signifikant erhöht, wobei die 180 min.-Messung signifikant niedriger liegt als der Ausgangswert.

7. Handvenendurchmesser

Mittelwerte, Standardabweichungen und Orthogonale Vergleiche siehe Tabelle 7 und Abbildung 7, S. 30 bis 33.

Obwohl am EF- und DHE-Tag die Ausgangswerte gegenüber dem des Placebo-Tages signifikant erhöht sind, läßt sich dennoch

deutlich ersehen, daß die durchschnittliche Reduktion gegenüber Placebo (0 %) am IK-28- und DHE-Tag mit 19,4 % bzw. 18 % gegenüber EF (4,4 %) signifikant ist, d.h. die insgesamt stärkere Wirkung auf den Handvenendurchmesser liegt bei IK-28 und DHE. Die Wirkungen dieser beiden Medikamente unterscheiden sich im Gesamtmittel nicht signifikant voneinander, wohl aber bei Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs.

Unter Placebo steigt der Handvenendurchmesser zwischen 30 und 120 Minuten signifikant an, wohingegen er an den drei Veratagen im selben Zeitraum abnimmt. Diese Abnahme ist in Relation zum Placebo-Anstieg unter IK-28 und DHE signifikant größer als unter EF: Setzt man den Anstieg unter Placebo in diesem Zeitraum gleich 1,0 , so beträgt die Abnahme unter IK-28 etwa das 4-fache, unter DHE das 3-fache, unter EF das 1,5-fache; der Unterschied zwischen den Werten bei der Kombination und bei DHE ist nicht signifikant.

IK-28 und DHE heben sich aber in der Wirkungs d a u e r voneinander ab: Gegenüber den Ausgangswerten reduziert sich der Durchmesser in den ersten 90 Minuten unter IK-28 um 21 %, unter DHE um 17 %. Am DHE-Tag bleibt der Handvenendurchmesser bis zum Ende des Versuches etwa in diesem Bereich, während er unter IK-28 nach 90 min. auf 83,6 % ansteigt und bei der 120- und 180 min.-Messung bereits wieder die Größe von durchschnittlich 98 % erreicht. Alle Werte sind jeweils auf die Ausgangswerte bezogen. - Auch unter EF hat sich der Durchmesser zur 90 min.-Messung wieder vergrößert, und zwar mit 106,8 % sogar in signifikant stärkerem Maße als bei IK-28.

Es zeigt sich also bis 120 min. eine gleich starke Wirkung bei IK-28 und DHE; von dieser Zeit an macht sich jedoch eine unterschiedliche Entwicklung bemerkbar: Unter der Kombination läßt der Effekt nach maximal zwei Stunden wieder nach, während die bis zum Ende des Versuches anhaltende,

gleichmäßig starke Wirkung von DHE auf den Handvenendurchmesser sich signifikant von IK-28 und den anderen Präparaten abhebt.

Tab.: 1

Mittelwerte (MA) und Standardabweichungen (SD)
einer verbundenen Stichprobe von N = 12 Probanden

Herzfrequenz (EKG)

	0,0	30,0	60,0	90,0	120,0	180,0	min
IK-28 Depot-Perlong							
MA	58,9	64,2	64,6	66,4	67,4	64,9	Schl./min
SD	7,1	5,6	8,7	7,4	11,6	6,3	Schl./min
Effortil Depot-Perl.							
MA	59,7	63,0	67,4	66,7	65,3	67,8	Schl./min
SD	5,5	9,5	8,4	10,4	9,2	10,1	Schl./min
Me 979 Depot-Perl. [1]							
MA	59,8	59,3	57,4	58,3	61,0	62,1	Schl./min
SD	6,4	9,3	5,5	5,6	7,1	6,4	Schl./min
Placebo							
MA	61,8	60,2	61,2	61,0	60,4	60,0	Schl./min
SD	7,0	6,0	7,1	8,3	7,5	7,1	Schl./min

1) Me 979 entsprich DHE.
Die Bezeichnung "Depot-Perlongetten" bezieht sich bei DHE und bei IK-28 nur auf die äußere Form des Dragée, die den im Handel befindlichen Effortil Depot-Perlongetten (R) nachgebildet war. DHE wurde in unverzögerter Form getestet, sowohl in der Einzeldarreichung als auch in der Kombination IK-28.

Fortsetzung Tabelle 1

Orthogonale Vergleiche (OV)

OV Präparate

	IK-28	Effortil	Me 979	Placebo
$\bar{x}$	64,4	65,0	59,6	60,8

	SQ	% d. Vz.	F	P
IK-28 + Effortil ⟷ Me 979 + Placebo	1.458,00	96,8	9,50	< 0,005

Präparate x Messungen

	0' ⟷	30' bis 180'		
$\bar{x}$	+6,6	+6,4	-0,2	-1,3

IK-28 + Effortil ⟷ Me 979 + Placebo	523,21	60,6	32,95	< 0,001

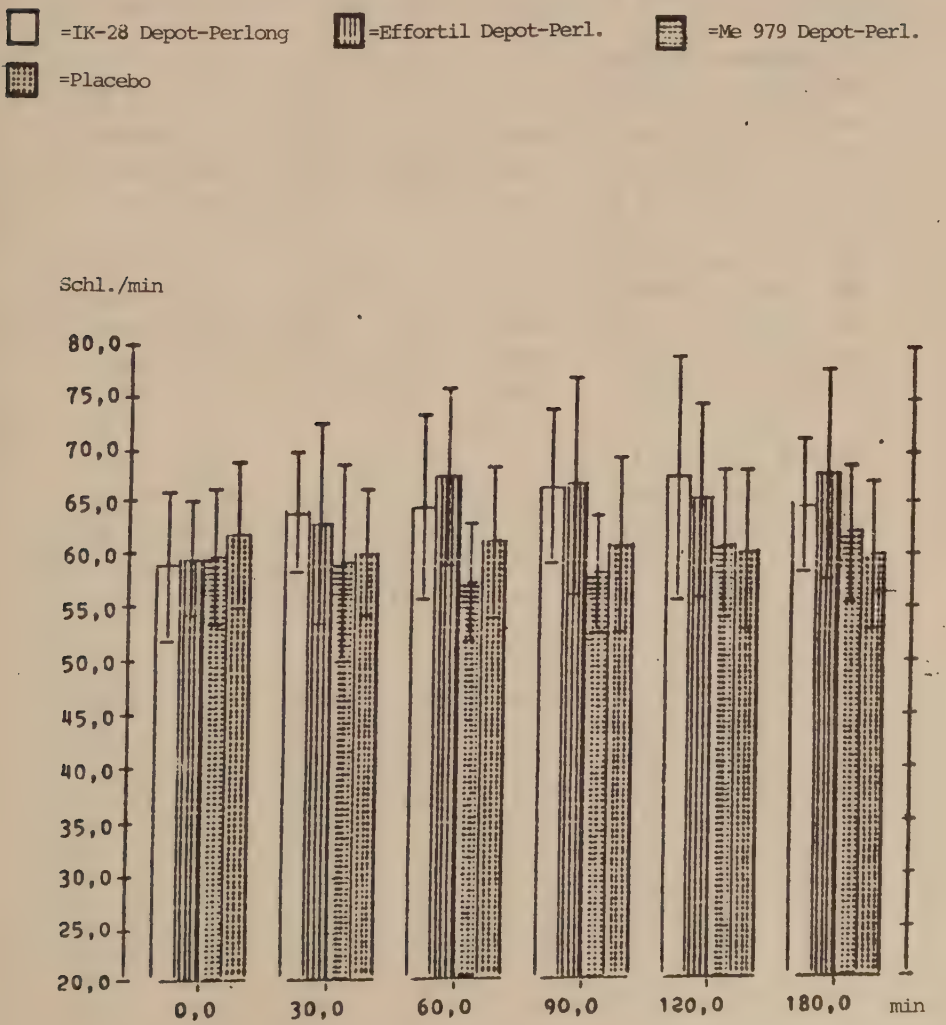
	30' ⟷	60' bis 180'		
$\bar{x}$	1.7	3,8	0,4	0,5

Effortil ⟷ IK-28 + Me 979 + Placebo	61,84	7,2	3,89	0,05 < P < 0,10

Abb.: 1

Herzfrequenz (EKG)

Mittelwerte und Standardabweichungen einer verbundenen Stichprobe von N = 12 Probanden



Tab.: 2

Mittelwerte (MA) und Standardabweichungen (SD) einer verbundenen Stichprobe von N = 12 Probanden

Systolischer Blutdruck

	0,0	30,0	60,0	90,0	120,0	190,0	min
IK-28 Depot-Perlong							
MA	98,3	110,0	115,0	112,5	115,4	113,3	mm Hg
SD	11,9	8,8	10,9	9,7	11,6	9,1	mm Hg
MA	13,11	14,67	15,33	15,00	15,39	15,11	kPa
SD	1,59	1,17	1,45	1,29	1,54	1,22	kPa
Effortil Depot-Perl.							
MA	97,1	106,7	110,0	112,1	109,6	113,8	mm Hg
SD	8,4	8,6	10,0	13,2	12,0	10,9	mm Hg
MA	12,94	14,22	14,67	14,94	14,61	15,17	kPa
SD	1,12	1,15	1,33	1,76	1,59	1,45	kPa
Me 979 Depot-Perl.							
MA	96,3	99,6	100,9	101,7	100,4	101,7	mm Hg
SD	8,3	8,9	9,3	8,4	7,8	7,2	mm Hg
MA	12,83	13,28	13,44	13,56	13,39	13,56	kPa
SD	1,11	1,19	1,23	1,11	1,04	0,96	kPa
Placebo							
MA	97,5	97,1	98,9	100,8	99,2	100,8	mm Hg
SD	9,7	9,4	8,3	7,3	6,0	7,9	mm Hg
MA	13,00	12,94	13,17	13,44	13,22	13,44	kPa
SD	1,29	1,25	1,11	0,98	0,80	1,06	kPa

Orthogonale Vergleiche (OV)

OV Präparate

	IK-28	Effortil	Me 979	Placebo	
$\bar{x}$	110,8	108,2	100,1	99,0	mm Hg

	SQ	% d. Vz.	F	P
IK-28 + Effortil ⟷ Me 979 + Placebo	7.128,18	96,6	63,01	<0,001

OV Präparate x Messungen

0' ⟷ 30' bis 180'

$\bar{x}$	14,9	13,3	4,6	1,8	mm Hg

IK-28 + Effortil ⟷ Me 979 + Placebo	595,87	39,6	26,16	<0,001
Me 979 ⟷ Placebo	37,81	2,5	1,66	>0,10

30' ⟷ 60' bis 180'

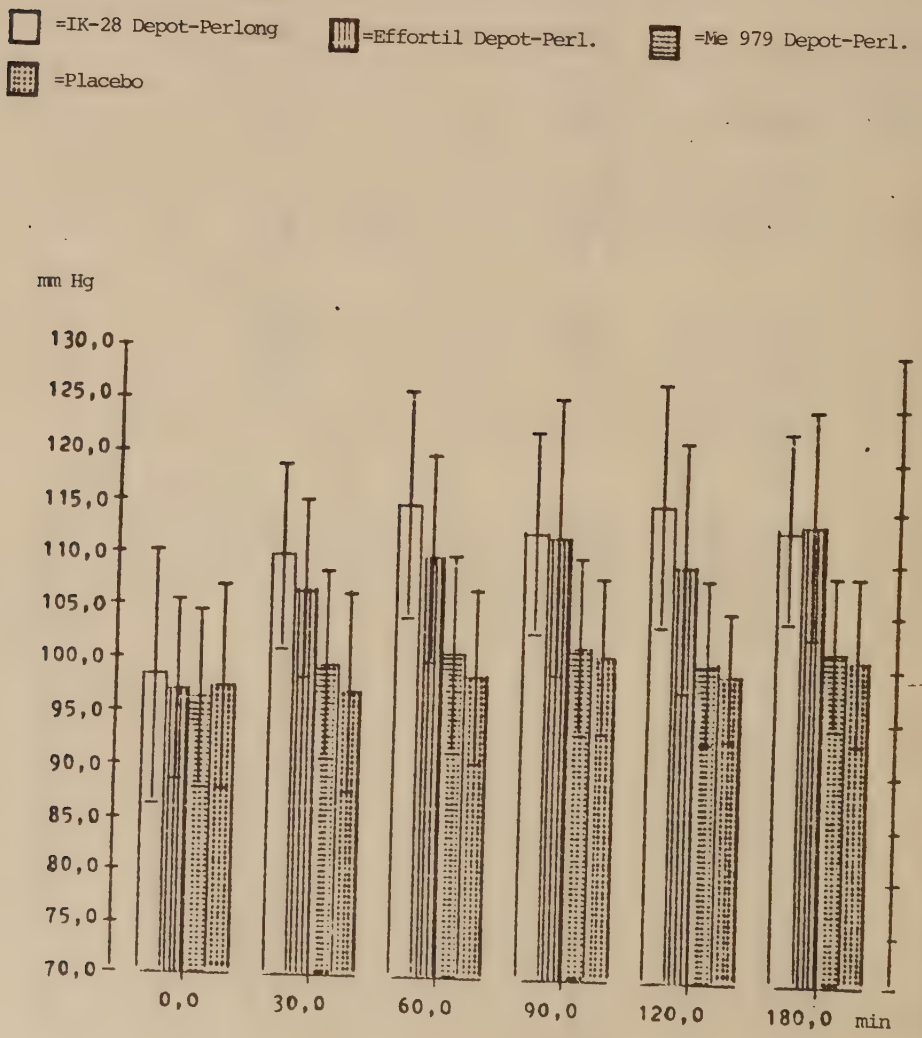
$\bar{x}$	4,1	4,7	1,6	2,8	mm Hg

IK-28 + Effortil ⟷ Me 979 + Placebo	45,94	3,0	2,02	>0,10

Abb.: 2

Systolischer Blutdruck

Mittelwerte und Standardabweichungen einer verbundenen Stichprobe von N = 12 Probanden



Tab.: 3

Mittelwerte (MA) und Standardabweichungen (SD) einer verbundenen Stichprobe von N = 12 Probanden

Diastolischer Blutdruck

	0,0	30,0	60,0	90,0	120,0	180,0	min
IK-28 Depot-Perlong							
MA	63,3	64,2	65,0	64,2	63,8	64,6	mm Hg
SD	5,8	3,6	4,3	4,2	4,8	4,0	mm Hg
MA	8,44	8,56	8,67	8,56	8,50	8,61	kPa
SD	0,77	0,48	0,57	0,56	0,64	0,53	kPa
Effortil Depot-Perl.							
MA	63,3	60,8	61,3	62,1	62,9	65,0	mm Hg
SD	4,9	4,2	4,3	3,3	4,0	4,8	mm Hg
MA	8,44	8,11	8,17	8,28	8,39	8,67	kPa
SD	0,66	0,56	0,58	0,45	0,53	0,64	kPa
Me 979 Depot-Perl.							
MA	63,8	64,2	64,6	64,6	63,3	62,5	mm Hg
SD	5,3	6,0	5,8	5,4	6,2	5,8	mm Hg
MA	8,50	8,56	8,61	8,61	8,44	8,33	kPa
SD	0,70	0,80	0,79	0,72	0,82	0,78	kPa
Placebo							
MA	62,5	61,3	61,3	62,9	62,1	62,1	mm Hg
SD	5,0	4,3	2,3	2,6	2,6	4,0	mm Hg
MA	8,33	9,17	8,17	8,39	8,28	8,28	kPa
SD	0,67	0,58	0,30	0,34	0,34	0,53	kPa

Fortsetzung Tabelle 3

Orthogonale Vergleiche (OV)

Präparate x Messungen

	IK-28	Effortil	Me 979	Placebo	
$\bar{x}$	0,6	-2,4	1,2	-0,4	mm Hg

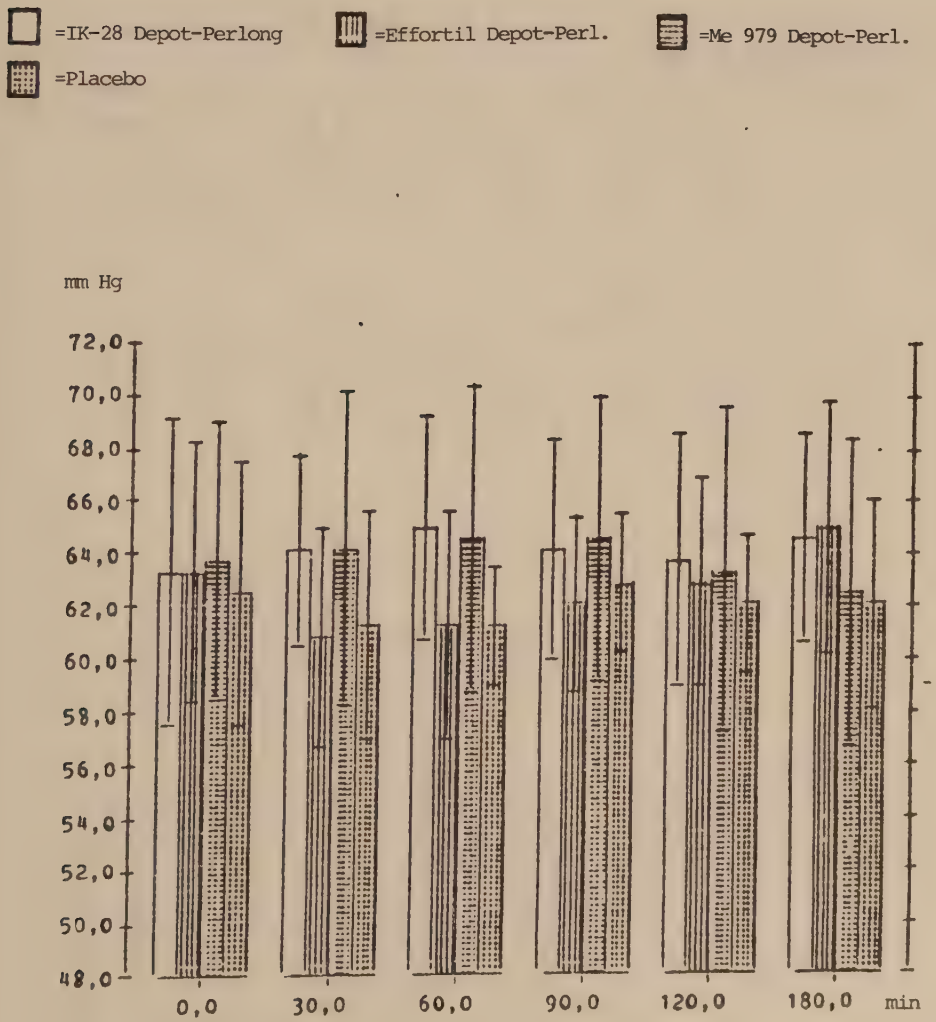
0' + 120' + 180' ⟷ 30' + 60' + 90'

	SQ	% d.Vz.	F	P
Effortil ⟷ IK-28 + Me 979 + Placebo	107,67	54,2	17,77	<0,001

Abb.: 3

Diastolischer Blutdruck

Mittelwerte und Standardabweichungen einer verbundenen Stichprobe von N = 12 Probanden



Tab.: 4

Mittelwerte (MA) und Standardabweichungen (SD)
einer verbundenen Stichprobe von N = 12 Probanden

Blutdruckamplitude

	0,0	30,0	60,0	90,0	120,0	180,0	min
IK-28 Depot-Perlong							
MA	35,0	45,8	50,0	49,3	51,7	48,9	mm Hg
SD	8,3	7,6	9,8	9,1	8,9	7,7	mm Hg
MA	4,67	6,11	6,67	6,44	6,89	6,50	kPa
SD	1,10	1,02	1,30	1,22	1,18	1,03	kPa
Effortil Depot-Perl.							
MA	33,8	45,8	48,8	50,0	46,7	48,8	mm Hg
SD	6,4	7,6	7,4	13,0	11,9	12,8	mm Hg
MA	4,50	6,11	6,50	6,67	6,22	6,50	kPa
SD	0,86	1,02	0,99	1,73	1,59	1,71	kPa
Me 979 Depot-Perl.							
MA	32,5	35,4	36,3	37,1	37,1	39,2	mm Hg
SD	8,1	8,1	6,8	6,9	7,2	6,0	mm Hg
MA	4,33	4,72	4,83	4,94	4,94	5,22	kPa
SD	1,08	1,08	0,91	0,92	0,96	0,80	kPa
Placebo							
MA	35,0	35,8	37,5	37,9	37,1	38,8	mm Hg
SD	9,1	7,6	7,2	6,2	5,0	6,1	mm Hg
MA	4,67	4,78	5,00	5,06	4,94	5,17	kPa
SD	1,21	1,02	0,96	0,83	0,66	0,81	kPa

Orthogonale Vergleiche (OV)

OV Präparate

	IK-28	Effortil	Me 979	Placebo	
$\bar{x}$	46,6	45,6	36,3	37,0	mm Hg

	SQ	% d. Vz.	F	P
IK-28 + Effortil ⟷ Me 979 + Placebo	6.429,78	98,5	61,74	<0,001

OV Präparate x Messung

13,9	14,2	4,5	2,4	mm Hg

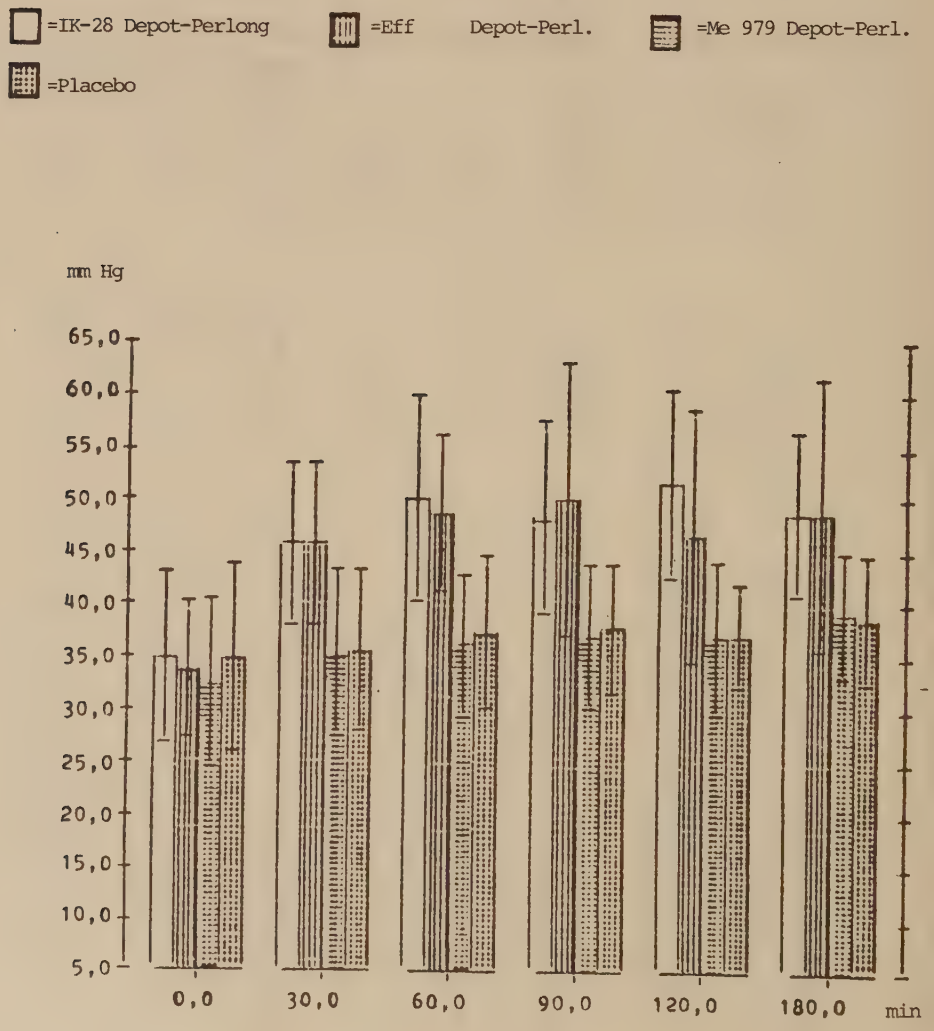
0' ⟷ 30' bis 180'

IK-28 + Effortil ⟷ Me 979 + Placebo	1.128,91	81,8	45,96	<0,001

Abb.: 4

Blutdruckamplitude

Mittelwerte und Standardabweichungen einer verbundenen Stichprobe von N = 12 Probanden



Tab.: 5

Mittelwerte (MA) und Standardabweichungen (SD) einer verbundenen Stichprobe von N = 11 Probanden

Peripherer Venendruck

	0,0	30,0	60,0	90,0	120,0	180,0	min
IK-28 Depot-Perlong							
MA	7,96	9,73	10,00	9,32	9,05	8,36	mm Hg
SD	1,75	3,59	3,32	3,48	3,42	2,70	mm Hg
MA	1,06	1,30	1,33	1,24	1,21	1,12	kPa
SD	0,23	0,48	0,44	0,46	0,46	0,36	kPa
Effortil Depot-Perl.							
MA	7,73	8,91	8,86	8,41	8,36	8,36	mm Hg
SD	1,82	2,97	2,51	2,92	2,64	2,83	mm Hg
MA	1,03	1,19	1,18	1,12	1,12	1,12	kPa
SD	0,24	0,40	0,34	0,39	0,35	0,38	kPa
Me 979 Depot-Perl.							
MA	8,64	9,27	9,41	9,68	9,36	9,14	mm Hg
SD	1,91	2,52	2,46	2,33	2,49	1,90	mm Hg
MA	1,15	1,24	1,26	1,29	1,25	1,22	kPa
SD	0,26	0,34	0,33	0,31	0,33	0,25	kPa
Placebo							
MA	8,23	8,59	8,55	8,50	8,50	9,32	mm Hg
SD	2,64	2,22	2,62	2,49	2,42	2,49	mm Hg
MA	1,10	1,15	1,14	1,13	1,13	1,24	kPa
SD	0,35	0,30	0,35	0,33	0,32	0,33	kPa

Fortsetzung Tabelle 5

Orthogonale Vergleiche (OV)

OV Präparate x Messungen

0' + 180' —— 30' bis 120'

	IK-28	Effortil	Me 979	Placebo
$\bar{x}$	1,38	0,59	0,54	-0,24

	SQ	% d. Vz.	F	P
IK-28 —— Effortil + Me 979 + Placebo	12,4623	47,4	6,73	0,025

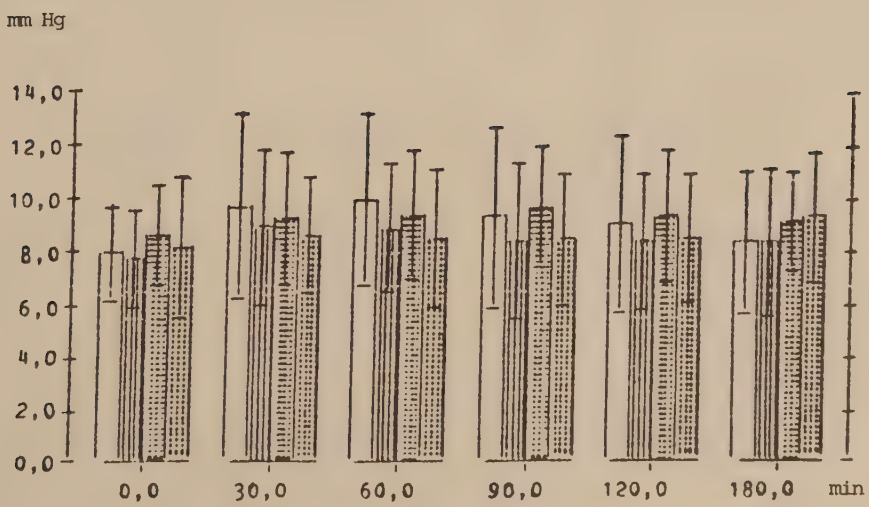
Abb.: 5

Peripherer Venendruck

Mittelwerte und Standardabweichungen einer verbundenen Stichprobe von N = 11 Probanden

=IK-28 Depot-Perlong =Effortil Depot-Perl. =Me 979 Depot-Perl.

=Placebo



Tab.: 6

Mittelwerte (MA) und Standardabweichungen (SD) einer verbundenen Stichprobe von N = 12 Probanden

Verschlußplethysmographie (Venenkapazität)

IK-28 Depot-Perlong						
MA	2,575	2,175	1,904	1,809	2,217	2,633
SD	0,630	0,913	0,766	0,819	0,749	0,834
Effortil Depot-Perl.						
MA	2,792	2,579	2,475	2,667	2,958	2,438
SD	0,719	0,619	0,699	0,773	0,633	0,709
Me 979 Depot-Perl.						
MA	2,763	2,650	2,608	2,621	2,563	2,904
SD	0,974	0,856	0,677	0,804	0,724	0,739
Placebo						
MA	2,592	2,713	2,967	2,975	2,942	2,892
SD	0,939	0,934	0,906	0,926	0,968	0,903

Orthogonale Vergleiche (OV)

OV Präparate

	IK-28	Effortil	Me 979	Placebo
$\bar{x}$	2,202	2,651	2,685	2,847

80,7 % 2,727 (100%) Gesamtmittelwert

(Mittelwert in %)

	SQ	% d. Vz.	F	P
IK-28 ⟷ Effortil + Me 979 + Placebo	14,921574	90,6	12,28	<0,005

OV Präparate x Messungen

0' + 180' ⟷ 30' bis 120'

$\bar{x}$	-0,603	0,055	-0,223	0,157
	0.760	0.102	0.380	Differenz zu Placebo
	484 %	65 %	242 %	100 %

IK-28 + Me 979 ⟷ Effortil + Placebo	4,314275	43,8	34,65	<0,001
IK-28 ⟷ Me 979	1,156467	11,8	9,29	<0,005

Fortsetzung Tabelle 6

Verschlußplethysmographie

OV. Präparate x Messungen

0' ⟷ 180'

	IK-28	Effortil	Me 979	Placebo
$\bar{x}$	0,058	-0,354	0,142	0,300

	SQ	% d. Vz.	F	P
Effortil ⟷ IK-28 + Me 979 + Placebo	1,220703	12,4	9,80	<0,005

30' + 120' ⟷ 60' + 90'

$\bar{x}$	-0,390	-0,198	0,008	0,144

IK-28 + Effortil ⟷ Me 979 + Placebo	1,640950	16,7	13,18	<0,001

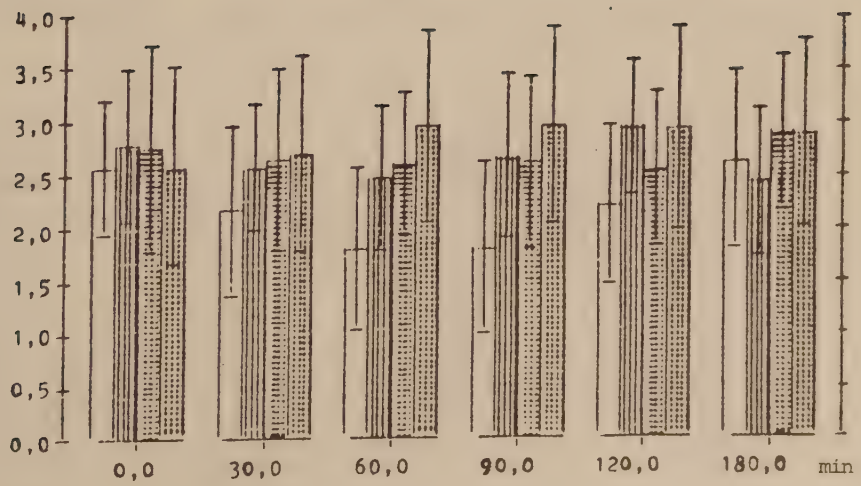
Abb.: 6

Verschlußplethysmographie

Mittelwerte und Standardabweichungen einer verbundenen Stichprobe von N = 12 Probanden

=IK-28 Depot-Perlong =Effortil Depot-Perl. =Me 979 Depot-Perl.

=Placebo



Tab.: 7

Mittelwerte (MA) und Standardabweichungen (SD) einer verbundenen Stichprobe von N = 12 Probanden

Handvenendurchmesser

	0,0	30,0	60,0	90,0	120,0	180,0	min
IK-28 Depot-Perlong							
MA	1,599	1,323	1,122	1,337	1,451	1,675	
	100 %	82,7	70,0	83,6	90,7	104,7	Mittelwerte
SD	0,443	0,646	0,552	0,461	0,549	0,472	
Effortil Depot-Perl.							
MA	1,681	1,559	1,482	1,796	1,834	1,748	
	100 %	92,7	88,0	106,8	109,0	103,9	Mittelwerte
SD	0,399	0,563	0,548	0,390	0,342	0,457	
Me 979 Depot-Perl.							
MA	1,683	1,414	1,336	1,439	1,310	1,478	
	100 %	84,0	79,0	85,5	77,8	87,0	Mittelwerte
SD	0,459	0,356	0,351	0,368	0,426	0,399	
Placebo							
MA	1,473	1,535	1,851	1,897	1,896	1,909	
	100 %	104,2	125,6	128,8	128,7	129,5	Mittelwerte
SD	0,470	0,584	0,411	0,549	0,559	0,525	

Orthogonale Vergleiche (OV)

OV Präparate

	IK-28	Effortil	Me 979	Placebo	
$\bar{x}$	1,418	1,683	1,443	1,760	
	80,6 %	95,6 %	82,0 %	100 %	Mittelwerte in %
(AW$\bar{x}$	1,599	1,681	1,683	1,473)	

	SQ	% d. Vz.	F	P
IK-28 + Me 979 ⟷ Effortil + Placebo	6,097032	96,2	32,65	<0,001

OV Präparate x Messungen

0' + 180' ⟷ 30' bis 120'

$\bar{x}$	-0,329	-0,046	-0,206	0,104
	0,433	0,150	0,310	Differenz zu Placebo
	416 %	144 %	298 %	100 %

Placebo ⟷ Vera	1,061579	23,1	16,05	<0,001
IK-28 + Me 979 ⟷ Effortil	0,520185	11,3	7,86	<0,01

Fortsetzung Tabelle 7

Handvenendurchmesser

OV Präparate x Messungen

30' + 60' ⟷ 90' + 120'

	IK-28	Effortil	Me 979	Placebo
$\bar{x}$	0,171	0,295	0,000	0,203

	SQ	% d.Vz.	F	P
Me 979 ⟷ IK-28 + Effortil + Placebo	0,449458	9,8	6,80	<0,025

OV Präparate x Messungen

0' ⟷ 30' bis 90'

	IK-28	Me 979
$\bar{x}$	1,260	1,396
	78,8 %	82,9 %

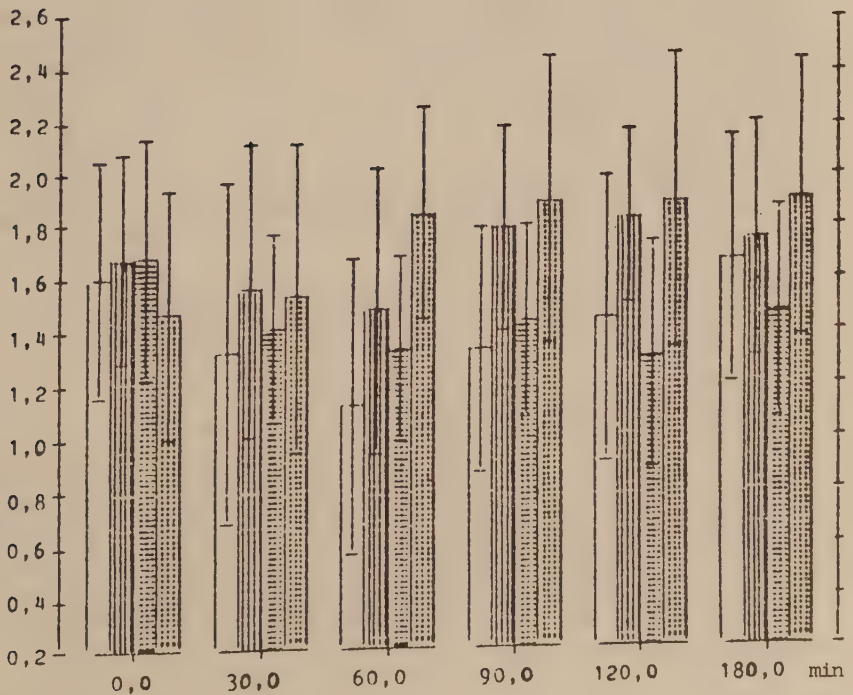
Abb.: 7

Handvenendurchmesser

Mittelwerte und Standardabweichungen einer verbundenen Stichprobe von N = 12 Probanden

=IK-28 Depot-Perlong =Effortil Depot-Perl. =Me 979 Depot-Perl.

=Placebo



4. DISKUSSION

Die Werte des arteriellen Kreislaufs unter den Einzelsubstanzen werden nur insoweit ausführlich diskutiert, als sie

1. bei der oralen Langzeit-Medikation unter den drei Wirkstoffen ein von bisherigen Erfahrungen abweichendes Verhalten zeigen,

2. Rückwirkungen auf die venöse Seite haben können.

A Verhalten von Herzfrequenz und arteriellen Kreislaufparametern unter den Vergleichssubstanzen

Bei der Herzfrequenz und den arteriellen Druckwerten kommt es zu einer Zweiergruppierung unter den Medikamenten: Etilefrin und die Kombination haben einen vergleichbaren Anstieg zu Folge, DHE und Placebo bleiben im wesentlichen auf einem Niveau. Die in der Literatur (GARBE und CLASEN, 1978; BIRKE, 1977; HÄHNEL, 1978) niedergelegten Erfahrungen über das Verhalten der H e r z f r e q u e n z nach oraler Etilefrin-Depot-Medikation stimmen mit den eigenen Ergebnissen n i c h t überein: Hier kommt es in keinem Fall zu einem Frequenzanstieg. Jedoch ist die Vergleichbarkeit mit diesen Versuchen fraglich, da es sich in diesen Fällen um eine mehrwöchige bzw. einwöchige Einstelltherapie in geringerer Dosierung (25 - 50 mg) handelte, nach deren Abschluß dann erst gemessen wurde. Möglicherweise wurde ein anfänglicher Frequenzanstieg nicht erfaßt.

Ebenso konnte eine weitere Studie mit oraler Verabreichung von 60 mg Effortiltropfen keine Frequenzänderung feststellen (SCHUHMANN et al., 1970). Lediglich zwei Versuche, einmal mit intramuskulärer Etilefringabe (SCHNEIDER, 1957) und einmal mit 20 Minuten intravenöser Dauerinfusion (ECHT und LANGE, 1972) verzeichnen eine mäßige Beschleunigung über

längere Zeit. Drei andere Untersuchungen (SCHNEIDER, 1957; ADDICKS et al., 1968; ROMANN, 1953) beziehen sich auf intravenöse Injektion und sind somit auch nicht direkt vergleichbar. Sie machen jedoch alle drei eine bemerkenswerte Beobachtung: Sofort nach Injektion kommt es zu einer Tachykardie, die als Wirkung des Etilefrin auf den Sinusknoten gedeutet wird; die gleich darauf einsetzende Frequenzabnahme bis hin zum Ausgangszustand oder gar zur Bradykardie, die nachweislich mit dem Zeitpunkt des Blutdruckanstiegs zusammenfällt, wird als Folge der arteriellen Drucksteigerung betrachtet: Sie führe über die Barorezeptoren im arteriellen Stromgebiet zu einer reflektorischen Frequenzdrosselung. Gleichartige Feststellungen werden auch in drei Studien mit Dauerinfusion dargelegt (LIMBOURG et al., 1974a; COLEMAN et al., 1974; LIMBOURG et al., 1974b).

Angesichts dieser in der Literatur beschriebenen, negativen Korrelation zwischen Frequenz- und Blutdruckverhalten liegt die Vermutung nahe, daß der in der vorliegenden Untersuchung p a r a l l e l e A n s t i e g zwischen Frequenz und Druck unter Etilefrin (vgl. Abbildung 2) auf die verzögerte Resorption der Depotform zurückzuführen sei. Somit könnte der ausbleibende Drosselungsreflex mit dem langsamer ansteigenden Blutspiegel in Verbindung gebracht werden.

Die Kombination IK-28 verhält sich in Bezug auf die Herzfrequenz mit Etilefrin konform.

DHE, bei dem in der Literatur unter allen Medikationsarten keinerlei signifikante Frequenzänderung beobachtet wurde (MELLANDER und NORDENFELT, 1976; LOHMANN et al., 1975; KADEN et al., 1978), wirkt auch in dieser Untersuchung nicht chronotrop. Offensichtlich hat es auch in der Kombination keinen Wirkungsanteil und läßt die Etilefrinwirkung auf den Sinusknoten unbeeinflußt.

Die Steigerung des s y s t o l i s c h e n B l u t d r u c k s unter Etilefrin ist eine Bestätigung vieler gleichartiger Erfahrungen in der Literatur (ANKERHUS und HANSEN, 1969; STUCKE, 1965; u.a.). Dabei wird in neueren Arbeiten (LIMBOURG et al.,1974b; MEURER et al., 1978) die ältere Vorstellung allmählich verlassen, daß dieser Anstieg hauptsächlich auf periphere Angriffspunkte des Etilefrin zurückzuführen sei (SCHNEIDER, 1957; HILDEBRAND et al., 1950): mit einer zunächst das arterielle System ergreifenden Vasokonstriktion, die später auch auf Venen und Blutdepots übergreife und so zur Vergrößerung der Blutmenge führe, mit entsprechender Auswirkung auf die Druckentwicklung. - Die Vergrößerung der Blutmenge ist sicher nachgewiesen (SCHNEIDER, 1957; HILDEBRAND et al., 1950). Demgegenüber steht in der Literatur die Meinung, daß es zumindest zu keiner arteriellen Vasokonstriktion kommt (LIMBOURG et al., 1974; MEURER et al, 1978), was auch die vorliegende Studie bestätigt, denn dann müßte zu irgendeiner Zeit der d i a s t o l i s c h e B l u t d r u c k ansteigen, der ja ein Gradmesser des arteriellen peripheren Widerstandes ist. Im Gegenteil, der diastolische Druck sinkt unter Etilefrin zwischen der 30- und 90 min.-Messung. In anderen Arbeiten wird ähnliches beobachtet, entweder leichter Abfall (SPITZBARTH, 1950) oder Konstanz des diastolischen Druckes (ROMANN, 1953; LIMBOURG et al., 1974b), niemals aber ein signifikanter Anstieg.

Eine periphere Vasokonstriktion im venösen System als Ursache des vergrößerten Blutrückstroms und darauffolgender systolischer Blutdruckerhöhung wird dagegen auch in den neueren Arbeiten nicht ausgeschlossen. Ihr wird aber nur noch eine untergeordnete Rolle zugemessen, während die Hauptursache der Blutdrucksteigerung unter Etilefrin seiner positiv inotropen Wirkung zugeschrieben wird (bereits: RENNER et al., 1968). OFFERMEIER und DREYER (1971) wiesen nach, daß seine Affinität zu ß1-Rezeptoren 300 mal größer ist als seine α-Affinität, und es somit bis zu einem gewissen Grad kardioselektiv ist. Dies bestätigen mehrere

andere Autoren (LIMBOURG et al., 1974b; COLEMAN et al., 1974; Mc NAY, 1976). Über die mögliche Venenbeteiligung bei der Blutdruckwirkung des Etilefrin soll bei der Besprechung der venösen Parameter genauer eingegangen werden (siehe S.42).

In gleicher Weise wie beim Frequenzverhalten geht die Kombination IK-28 mit Etilefrin in der Dauer der systolischen Blutdruckwirkung parallel: Nach drei Stunden hält der Parameter noch dasselbe erhöhte Niveau von etwa 14 mm Hg. Bei Effortil (R) ohne Depotzubereitung ist die Wirkung nach drei Stunden im allgemeinen abgeklungen (BONNET und BOOSEN, 1965), so daß eine bleibende Blutdruckwirkung zu dieser Zeit als sicheres Zeichen für die Verlängerung der Wirkungsdauer zu werten ist. In anderen Studien wird die Wirkungsdauer der Effortil-Depot-Form mit 7 bis 9 Stunden angegeben (ANKERHUS und HANSEN, 1969; STUCKE, 1965). Dies gilt dann mit aller Wahrscheinlichkeit auch für IK-28. (Bei den vorliegenden Versuchsbedingungen konnte über so lange Zeit nicht gemessen werden).

DHE als Einzelsubstanz hat einen nur geringen, nicht signifikanten, placebogleichen Anstieg im systolischen Blutdruck zur Folge. Damit stimmt diese Studie nur mit einem Teil der Literatur überein (KAYSER-PETERSEN, 1978; KADEN et al., 1978; HÄHNEL, 1978; GARBE und CLASEN, 1978). Etwa ebensoviele Arbeiten berichten von merklichen Blutdrucksteigerungen (WEIDINGER und STEINBACH, 1976; BEVÉGARD et al., 1976; NORDENFELT und MELLANDER, 1976; MELLANDER und NORDENFELT, 1976). Die unterschiedlichen Resultate ergaben sich unabhängig von der Medikationsform und Dosierung. Die Ursache dieser Diskrepanz kann im Rahmen dieser Arbeit nicht gedeutet werden. Feststeht, daß sich DHE in der vorliegenden Studie placebogleich verhält und somit offensichtlich auch keinen Anteil an der systolischen Blutdruckwirkung von IK-28 hat.

Beim diastolischen Blutdruck scheint aber DHE das Verhalten der Kombination zu modifizieren: Die Etilefrin-induzierte

leichte Senkung - zu beobachten bei der Einzelsubstanz - ist in der Kombination aufgehoben. Somit verhält sich IK-28 hier DHE-gleich.

In den Werten der B l u t d r u c k a m p l i t u d e macht sich diese Erscheinung durch eine leichte (nicht signifikante) Verringerung der Amplitude unter IK-28 bemerkbar, obwohl die systolischen Durchschnittswerte von IK-28 über denen von Etilefrin liegen.

Das Verhalten des diastolischen Druckes unter DHE als Einzelsubstanz mit einem geringen, nicht signifikanten Anstieg wird von anderen Untersuchungen bestätigt (KAYSER-PETERSEN,1978; WEIDINGER und STEINBACH, 1976; LOHMANN et al., 1975) und als geringe konstriktive Wirkung des DHE auf Widerstandsgefäße gedeutet (so besonders bei BEVÉGARD et al., 1976; sowie MELLANDER und NORDENFELT, 1976).

B Verhalten der venösen Kreislaufparameter unter den Vergleichssubstanzen

Im p e r i p h e r e n V e n e n d r u c k ergeben sich Unterschiede zwischen den Substanzen nur im Zeitraum 30 bis 120 min.

Zunächst einmal verursachen Etilefrin und DHE eine nur geringe, von der Placebowirkung nicht unterscheidbare Steigerung. In der für diese Arbeit zugänglichen Literatur finden sich nur drei Studien mit Venendruckmessungen, und diese alle nur unter Etilefrin (SCHNEIDER, 1957; ROMANN, 1953; ADDICKS et al., 1968). Dort bewegen sich die Anstiegswerte zwischen 2 und 7 cm H2O (entsprechend etwa 1,5 bis 5 mm Hg). Es ist nun die Frage, ob die Ursache der hier bei DHE und Etilefrin minimalen Differenz von nicht einmal 1 mm Hg gegenüber Placebo in der Unsicherheit der Meßmethode liegt, oder ob die Begründung in der oralen Verabreichung mit langsamer

ansteigenden Blutspiegeln zu suchen ist, denn die oben erwähnten Anstiegswerte beziehen sich alle auf intravenöse Injektion. Jedenfalls ist festzuhalten, daß die vielfach belegte, merkliche Konstriktion der Kapazitätsgefäße unter DHE (AELLIG, 1976; NORDENFELT und MELLANDER, 1976; KADEN et al., 1987; MELLANDER und NORDENFELT, 1976), auch bei oraler Medikation (AELLIG, 1974), sich in der vorliegenden Untersuchung im intravasal gemessenen Venendruck nicht manifestiert.

Jedoch ist immerhin für die Kombination IK-28 eine stärkere Wirkung im gleichen Zeitraum zu sichern, die dazu noch ganz parallel mit der Abnahme der Venenkapazität (siehe unten) verläuft. (Dieses Ergebnis kann möglicherweise als indirekte Bestätigung für die Zuverlässigkeit der Meßmethode gewertet werden). Unter IK-28 steigt der Venendruck um etwas mehr als das Doppelte gegenüber dem geringen Anstieg bei Etilefrin und DHE. Somit ist eine Wirkungsverstärkung, die sich im Venendruckverhalten äußert, durchaus anzunehmen.

Auch auf die V e n e n k a p a z i t ä t hat IK-28 einen verstärkten Effekt, der im reduzierten Gesamtmittelwert und im Zeitverlauf erscheint. Auffällig ist der mehr als additive Rückgang der Kapazität zwischen 30 und 120 min., und wiederum ist die zeitliche Parallelität zum Venendruckverhalten erwähnenswert. Zu einem divergierenden Ergebnis kommen INOUE et al. (1980) bei verschlußplethysmographischen Messungen an der menschlichen Wade unter intravenöser Infusion. Dabei verursacht DHE eine etwa doppelt so starke Volumenabnahme wie EF. In der Kombination wird der DHE-Effekt durch EF jedoch nicht verstärkt.

Als Gradmesser des Kontraktionszustandes hat die Venenkapazität jedoch nur eine eingeschränkte Bedeutung: Die plethysmographische Meßmethode bringt es mit sich, daß das gesamte Handvolumen erfaßt wird und nicht nur spezifisch der Füllungszustand der Venen. Natürlich spielen die Venen als kapazitive Gefäße mit erheblich dehnbarer Wand eine

große Rolle, aber auch die arterielle Seite, sowie Kapillaren und interstitielles Gewebe werden als Volumenanteile miterfaßt. In diesem Zusammenhang ist aber nachgewiesen, daß Etilefrin eine deutliche Flüssigkeitsabsorption durch die Kapillarwand bewirkt (MELLANDER, 1966), während DHE keine größeren transkapillären Flüssigkeitsbewegungen induziert (MELLANDER und NORDENFELT, 1976). Bereits 1965 hatte KOBINGER eine ähnliche Beobachtung gemacht: Es gelang ihm, extra- und intravasale Volumina getrennt zu messen; er erhielt eine geringe "spezifische" Volumenabnahme der Kapazitätsgefäße unter Etilefrin bei stärkerer extravasaler Volumenabnahme. (Alle diese Befunde sind jedoch im Tierversuch erbracht worden). Daher läßt sich annehmen, daß sich die Volumenabnahme unter Etilefrin eher im extravasalen Bereich abspielt.

Da DHE als Einzelsubstanz eine deutlich stärkere Kapazitätsabnahme verursacht als Etilefrin, andererseits aber wohl keine größeren extravasalen Flüssigkeitsverschiebung mit sich bringt, kann vermutet werden, daß seine Wirkungsweise zum größeren Teil auf vasale Angriffspunkte an den Kapazitätsgefäßen zurückzuführen ist.

Wie nun der kombinierte Effekt von IK-28 sich auf die Reduktion der einzelnen Volumenanteile auswirkt, könnte -wenn überhaupt- nur mit hochspezifischen Meßmethoden erfaßt werden. Festzuhalten bleibt: Die volumenrelevanten Einflüsse ergeben gemeinsam eine gewisse Potenzierung.

Die Deutung des "Sprungverhaltens" der Venenkapazität bei Etilefrin zur Meßzeit 120 min. muß im wesentlichen offengelassen werden. Es könnte vielleicht die Hypothese angenommen werden, daß es sich um eine vorübergehende Dilatation handele, die durch Ansammlung von Stoffwechsel-Metaboliten bei reduzierter Durchblutung entstehe (vgl. MELLANDER, 1966).
Eine verminderte Extremitätendurchblutung unter intravenöser Etilefringabe wird von ECHT und LANGE (1972) erwähnt.

Die Erklärung ist fraglich, wenn man beachtet, daß DHE die Extremitätendurchblutung angeblich stärker reduzieren soll (vgl. MOSTBECK et al., 1977).

Die Beobachtung der signifikant stärkeren Wirkung von IK-28 auf Venenkapazität und Venendruck im Verlauf von 30 bis 120 Minuten führt zu dem Problem, welche Wirkungs m e c h a n i s m e n sich hier addieren. Infrage kommen neben zentralen hämodynamischen Faktoren (siehe oben S. 36: ß1-Wirkung von Etilefrin) einerseits n e u r a l e , andererseits m y o g e n e Mechanismen, deren Einflüsse sich am peripheren Gefäßbett manifestieren.

Die Mitwirkung neuraler Mechanismen ist für Etilefrin nachgewiesen (allerdings nur nach i.v. Injektion) mit einer speziellen Methode, die nur neural ausgelöste Änderungen erfaßt (ADDICKS et al., 1968). Die neurale Wirkung wird gedeutet als zentraler Einfluß des Sympathomimetikums auf das autonome Nervensystem, der sich in Venendrucksteigerung und Volumenabnahme ausprägt. Nach Aussage dieser Untersuchung läßt aber die nerval vermittelte Wirkung des Etilefrin auf die Venen schnell nach und wird abgelöst durch hauptsächlich myogene Reaktionen (neben schon erwähnten anderen Faktoren wie Steigerung des Herzzeitvolumens und Vergrößerung der zirkulierenden Blutmenge, die alle von längerer Dauer sind). Solche initialen vasomotorischen Reaktionen sind natürlich auch bei oraler Medikation, in der Anstiegsphase des Blutspiegels, nicht ausgeschlossen, jedoch bisher nicht bewiesen.

Unbestritten und in vielen Arbeiten eindeutig belegt ist andererseits die sogenannte "direkte" myogene Wirkung auf a d r e n e r g e R e z e p t o r e n der glatten Gefäßmuskulatur. Dieser Wirkungsmechanismus gilt für beide Substanzen. In der neueren Literatur wurde mit Gabe spezifischer Mimetika und anschließender Blockierung die Existenz von erweiternden ß2-Rezeptoren in menschlichen Venen,

darunter auch Handrückenvenen, wiederholt nachgewiesen (STÜRMER, 1973; WHITE and UPWADIA, 1975; COLLIER et al., 1972; AMINU and VERE, 1972; BUCHER et al., 1973). Das Gleiche gilt für das Vorhandensein von verengenden α-Rezeptoren in menschlichen Venen (MÜLLER-SCHWEINITZER, 1974; AELLIG, 1975; FROST et al., 1977; AELLIG, 1974).

Entscheidend für die Reaktion des venösen Gefäßbetts ist natürlich auch die Anzahl und das relative Verhältnis der α- und ß-Rezeptoren zueinander, die mit großer Wahrscheinlichkeit in den einzelnen Geweben -gemessen an deren Reaktionsart- unterschiedlich sind (vgl. WHITE and UPWADIA, 1975). Gewebevergleiche mit dieser Fragestellung sind bisher nicht vorgenommen worden, nur grobe Schätzungen: Danach sollen in Hautgefäßen die α-Rezeptoren überwiegen (KOBINGER, 1965).

Was die R e z e p t o r w i r k u n g der in dieser Arbeit verwendeten Substanzen betrifft, so ist für DHE eine starke α-mimetische, also vasokonstriktorische Wirkung mehrfach belegt (MÜLLER-SCHWEINITZER, 1974; AELLIG, 1975; AELLIG, 1976). Sie soll aus bisher unbekannten Gründen relativ venenselektiv sein, sich also an Widerstandsgefäßen kaum äußern. Demgegenüber hat DHE aber anscheinend keine ß2-mimetische Reaktionskomponente; jedenfalls ist sie nirgends belegt.

Anders liegen die Verhältnisse bei Etilefrin: Im Vordergrund steht seine starke Herzwirkung durch ß1-Affinität. Daneben werden der Substanz in neueren pharmakologischen Untersuchungen ß2- und α-Aktivitäten im Gefäßbett zugeschrieben (FROST, 1977; LIMBOURG et al., 1974a; MEURER et al., 1978).

Nach OFFERMEIER und DREYER (1971) ist die α-Affinität von Etilefrin zwar 300 mal geringer als die gegenüber ß1-Rezeptoren, beträgt aber immerhin noch 10 % der α-mimetischen Noradrenalin-Affinität. Dagegen wird eine ß2-mimetische Komponente gegenüber der von Noradrenalin mit etwa 40 % ausge-

wiesen. Im Vergleich zur α-Aktivität von DHE soll die von Etilefrin erheblich schwächer sein (LIMBOURG et al., 1974a; COLEMAN et al., 1974).

Neuere Forschungsergebnisse (MÜLLER-SCHWEINITZER, 1973 und 1974) legen nahe, daß die venokonstriktorische Wirkung von DHE nur teilweise durch α-Rezeptoren vermittelt wird, und daß eine durch DHE verursachte, gesteigerte Synthese von Prostaglandin-E-ähnlichen Substanzen wahrscheinlich eine bedeutende Rolle spielt in der konstriktorischen Reaktion der glatten Muskulatur auf DHE. (Diese Befunde gelten allerdings für den Tierversuch). Der PG-E-abhängigen Kontraktion wird ein erheblicher Anteil von 70 % zugesprochen, dagegen seien nur 30 % α-adrenerg induziert. - Demnach müßte ein h u m o r a l e r Wirkungsmechanismus zu den schon genannten myogenen, neuralen und hämodynamischen Faktoren dazugerechnet werden.

Unter der Voraussetzung, daß alle diese Quantitäten in etwa zutreffen, läßt sich für die gemeinsame Wirkung der beiden Substanzen, die sich in Venendruck und Venenkapazität manifestiert, folgende Modellvorstellung entwickeln:

1. Eine kräftige venokonstriktorische α-Rezeptor-Wirkung des DHE addiert sich zu einer geringen α-Aktivität des Etilefrin.

2. Hinzu kommt vielleicht eine DHE-induzierte Prostaglandin-Synthese, die ihrerseits zu weiterer Kontraktion der glatten Muskulatur führt. Sie wird hier als h u m o r a l e Wirkung bezeichnet.

3. Die pharmakologisch zu erwartende dilatatorische ß2-Komponente des Etilefrin tritt an Hautgefäßen nur schwach in Erscheinung, da hier die Anzahl der α-Rezeptoren aller Wahrscheinlichkeit nach überwiegt.

4. Da die Etilefrin-Aktivität an α-Rezeptoren nur gering ausgewiesen wird, ist es unwahrscheinlich, daß die verstärkte Wirkung auf Druck und Kapazität unter IK-28 allein m y o g e n vermittelt werde, vielmehr läßt sich vermuten, daß hier die anderen Faktoren des Etilefrin beitragen, einerseits hämodynamische (siehe Punkt 5), andererseits neurale (siehe Punkt 6).

5. H ä m o d y n a m i s c h e Änderungen ergeben sich für Etilefrin durch seine ß1-vermittelte Wirkung am Herzen mit Erhöhung der Kontraktionskraft und Frequenzbeschleunigung. Dies kann sich am Venendruck bemerkbar machen. Außerdem ist eine größere Flüssigkeitsabsorption ins Gefäßlumen unter dieser Substanz nachgewiesen, mit entsprechender Auswirkung auf die Venenkapazität (vgl. S.40).

   Wie aus Orthostaseversuchen hervorgeht (LOHMANN et al., 1976), muß DHE konstriktorisch auf arterielle Gefäße einwirken. In sehr viel geringerem Maße soll dies auch im Liegen der Fall sein. Dies hätte eine Reduktion der Blutmenge auf der venösen Seite zur Folge mit anschließender Reduktion der Kapazität.

   Nach NORDENFELT und MELLANDER (1976) sowie Mc NAY (1976) erhöht DHE das Herzminutenvolumen, was jedoch erst als F o l g e der Tonisierung von Kapazitätsgefäßen zu werten ist (siehe Punkt 1).

6. Die Beteiligung einer n e u r a l e n Komponente unter Etilefrin äußert sich in einem zentralen sympathomimetischen Effekt, der sich konstriktorisch auswirkt; das gilt aber vermutlich nur für die Anstiegsphase des Blutspiegels.

7. Es ist sehr wahrscheinlich, daß zusätzliche Änderungen im peripheren arteriellen Gefäßbett unter beiden Substanzen Rückwirkungen auf die venöse Seite haben. Diese Fragestellung geht aber über den Rahmen dieser Studie hinaus.

   Außerdem stehen noch Wechselwirkungen der Medikamente mit Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin zur Debatte, die hier ebenfalls nicht diskutiert werden können.

Zusammenfassend läßt sich annehmen, daß myogene (und eventuell humorale) Wirkungen, stärker unter DHE, und hämodynamische sowie neurale Faktoren, stärker unter Etilefrin, sich in Venendruck und -Kapazität addieren. Entsprechend haben diese vier Komponenten durch Vergrößerung des venösen Angebotes an das Herz auch eine gemeinsame Rückwirkung auf den arteriellen Blutdruck.

Das Nachlassen des kombinierten Effektes nach spätestens drei Stunden wird im Zusammenhang mit dem Verhalten des Handvenendurchmessers diskutiert (vgl. S. 47 und S. 49).

Eine vergleichbare Wirkungsverstärkung läßt sich in Bezug auf den H a n d v e n e n d u r c h m e s s e r nicht feststellen: Nach verschiedenen Untersuchungen (AELLIG, 1974 und 1976; NACHEV et al., 1971) ist der Venendurchmesser nicht so sehr von systemischen, hämodynamischen Faktoren, sondern hauptsächlich vom Zustand der glatten Muskulatur abhängig.

In diesem Zusammenhang fällt auf, daß der Durchmesser in den ersten 90 Minuten unter DHE und IK-28 die gleiche Abnahme von durchschnittlich 20 % gegenüber dem Ausgangswert zeigt. Jedoch hält der konstriktorische Effekt bei IK 28 nur knapp zwei Stunden an und kehrt dann praktisch zum Ausgangszustand zurück. - Bei Etilefrin-Depot-Gabe ist trotz der verzögerten Wirkstoff-Freisetzung der Effekt noch flüchtiger: Bereits nach 1 1/2 Stunden übertrifft die Venenwanddehnung den

Ausgangswert. Ganz anders liegen die Verhältnisse bei DHE: Der nach einer Stunde erreichte, merkliche Kontraktionszustand bleibt bis Ende des Versuches bestehen.

Wie aus Abbildung 8 hervorgeht, steigt der Handvenendurchmesser am Placebotag besonders zwischen 30 und 60 Minuten, um dann auf dem erhöhten Niveau zu verharren. Diese Erscheinung ist sehr wahrscheinlich auf die körperliche Entspannung während des Liegens zurückzuführen. Zwar ergeben sich im Vergleich mit diesen Placebowerten für jede Substanzwirkung größere Abnahmen, da der Durchmesser am Placebotag bis zu einem Maximum von 129 % (Meßzeit 90 - 180 min.) ansteigt, das hat jedoch für die Relationen unter den drei Substanzen keine Bedeutung: Festzuhalten bleibt, daß der Effekt der Kombination 90 Minuten lang mit der DHE-Wirkung parallel geht. Danach ist nur noch DHE signifikant wirksam, während die Wirkung der Kombination schon nach 2 Stunden hinfällig ist.

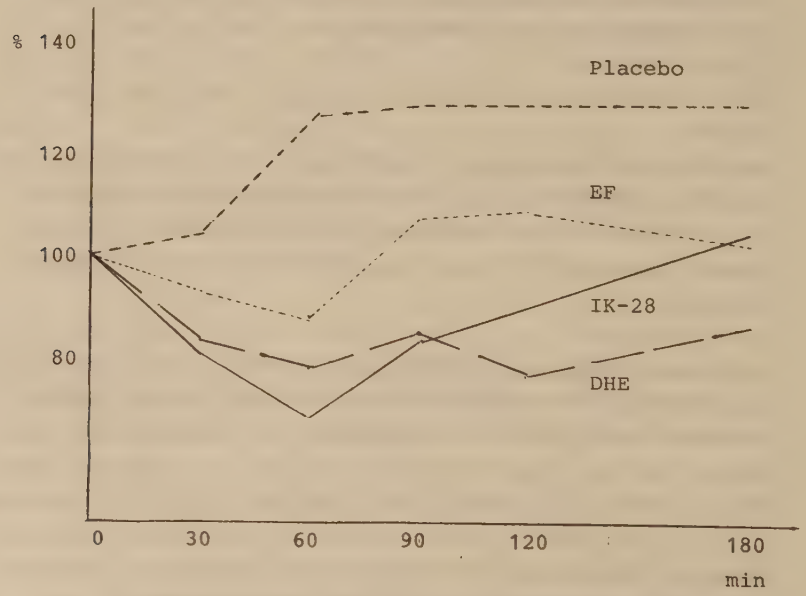


Abb. 8: Verhalten des Handvenendurchmessers im Zeitverlauf, dargestellt in % des Ausgangswertes

Für das zunächst DHE-gleiche Verhalten des Venendurchmessers unter IK-28 kann nur folgende Erklärungsmöglichkeit angeboten werden: Die konstriktorischen α-Rezeptoren werden nicht in einem 1 : 1 Verhältnis von den beiden Substanzen besetzt, sondern der DHE-Anteil überwiegt bei weitem (vgl. S. 35). Daneben muß noch die dilatatorische ß2-Aktivität des Etilefrin in Betracht gezogen werden. Zwar sollen die nachgewiesenen ß2-Rezeptoren (vgl. STÜRMER, 1973) in Hautgefäßen spärlich verteilt sein (siehe S. 43), aber angesichts des nur in der ersten Stunde vorhandenen, geringen Effektes von Etilefrin als Einzelsubstanz (siehe Abbildung 8) ist eine ß2-dilatatorische Komponente des Etilefrin auch in IK-28 sehr wahrscheinlich. Nur auf diese Weise kann vermutlich das anfängliche Parallelverhalten zwischen IK-28 und DHE erklärt werden.

Die kräftige und anhaltende Venenkonstriktion durch DHE stimmt mit bisherigen Befunden anderer Untersuchungen anhand derselben optischen Methode überein (AELLIG, 1974, 1975 und 1976). Danach beträgt bei oraler Medikation von 10 mg die Reduktion nach 150 Minuten noch 30 % (AELLIG, 1976), in der vorliegenden Studie nach Medikation von 7,5 mg zur gleichen Zeit noch 18 % (Durchschnittswert der 120- und 180 min.-Messungen).

In Anbetracht der langdauernden DHE-Wirkung erhebt sich die Frage, w a r u m der Langzeiteffekt in der Kombination mit Etilefrin schon nach knapp 2 Stunden nachläßt. Im Rahmen dieser Studie ist es aber unmöglich, diese Frage eindeutig zu beantworten. Es können nur hypothetisch einige Mechanismen zur Diskussion gestellt werden, die einzeln oder im Zusammenwirken als denkbare Ursachen infrage kämen:

1. Kompetitiver Antagonismus an α-Rezeptoren?

Da hier zwei Substanzen mit wenigstens teilweise gleicher Rezeptoraffinität eine gleichbleibende Anzahl von Rezeptoren besetzen, könnte es zu einer Verdrängung des DHE durch Etilefrin kommen, das nachweislich schwächer α-mimetisch ist (LIMBOURG et al., 1974a; COLEMAN et al., 1974). Unklar bleibt dabei, ob es durch seine Affinität zu α-Rezeptoren oder durch seine Aktivität an α-Rezeptoren schwächer mimetisch ist.

2. α-Blockierungseffekt?

MELLANDER und NORDENFELT (1970) fanden bei DHE in höheren Dosen einen peripheren α-Blockierungseffekt, der als Verdrängung körpereigenen Noradrenalins vom Rezeptor gewertet wurde (siehe auch MÜLLER-SCHWEINITZER, 1974). Durch die Kombination zweier Dosen von verschiedenen α-adrenergen Medikamenten wäre ein solcher Verdrängungeffekt ebenfalls vorstellbar. Dabei ist zu berücksichtigen, daß beide Substanzen an α-Rezeptoren schwächer wirken als Noradrenalin, DHE jedoch etwa dreimal so stark wie Etilefrin (für Etilefrin vgl. S. 43; für DHE siehe MÜLLER-SCHWEINITZER, 1973).

3. Cardiovaskulärer Baroreflex?

Wiederum MELLANDER (1966) beobachtete einen peripheren dilatatorischen Effekt unter Etilefrin (allerdings im Tierversuch und nach i.v. Injektion), den er teilweise zurückführt auf einen über die Pressorezeptoren vermittelten Dämpfungsreflex, der die vorhandene sympathische Entladung reduziert und damit neurogene Vasodilatation hervorruft. Eine solche Reflexaktivität ist durchaus denkbar, wenn man zudem den starken Anstieg des systolischen Blutdrucks unter IK-28 innerhalb der ersten Stunden in Erwägung zieht. Trotzdem bleibt der Gedanke rein hypothetisch.

4. Hemmung von DHE-induzierter Prostaglandin-Synthese durch Etilefrin?

Wie schon erwähnt (vgl. S. 43), sprechen neuere Befunde dafür, daß DHE die Synthese einer konstriktorisch wirkenden, Prostaglandin-E-ähnlichen Substanz hervorruft.

Vorstellbar wäre nun andererseits eine S t ö r u n g der Prostaglandin-Synthese oder -Aktivität durch Etilefrin. Dieser Gedanke erscheint zunächst spekulativ, gewinnt aber an Realität, wenn man Boebachtungen über eine Interaktion zwischen Prostaglandinen und Sympathomimetika bei anderen Arten von glatter Muskulatur heranzieht: z.B. unterdrückten die beiden ß-Sympathomimetika Orciprenalin und Ritodrin die Intensität und Häufigkeit von Uterus-Kontraktionen, die zuvor durch Prostaglandine eingeleitet wurden (LINDMARK et al., 1973). Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommt eine in-vitro-Untersuchung am Rattenmagen: Adrenalin und Noradrenalin behinderten durch PG-E_1 und PG-$F_{2\alpha}$ induzierte Kontraktionen der glatten Muskulatur (COCEANI and WOLFE, 1966).

Eine biochemische Untersuchung demonstriert aber, daß die Dinge komplizierter liegen: In sehr niedriger Konzentration nämlich erbrachte ein anderes ß-Sympathomimetikum, Isoxsuprin, in einer Mikrosomenfraktion aus schwangerem, menschlichem Myometrium eine Induktion der Prostaglandin-Biosynthese; dagegen zeigte sich oberhalb einer gewissen (immer noch niedrig liegenden) Schwellenkonzentration ein dosisabhängiger Hemmeffekt des Sympathomimetikums auf die Aktivität der Prostaglandinsynthetasen (FALKAY et al., 1978).

Zieht man das Etilefrin nun ebenfalls als Störfaktor der Prostaglandinsynthese in Erwägung, so bleiben zwei Fragen offen:

a) ob sich Etilefrin in diesen Fällen nämlich verhielte wie die genannten Sympathomimetika;

b) ob diese Ergebnisse auch auf glatte Gefäßmuskulatur zu übertragen seien.

Ob nun irgendeiner der aufgezählten Mechanismen überhaupt infrage kommt, und warum das Nachlassen der Wirkung auf den Handvenendurchmesser nach etwa zwei Stunden auftritt, muß vorläufig dahingestellt bleiben.

Festzuhalten bleibt, daß der Durchmesser unter der Kombination IK-28 nach zwei Stunden praktisch wieder auf seinen Ausgangszustand zurückkehrt, während er sich unter DHE auf dem signifikant reduzierten Niveau hält. Nach spätestens drei Stunden sinkt unter der Kombination auch der intravasale Druck auf einen Wert, der den Werten unter den Einzelsubstanzen entspricht. Ebenso steigt die Venenkapazität und verbleibt auf einem mittleren Niveau zwischen den Kapazitäten unter den Einzelstoffen.

Zunächst dehnt sich also die glatte Muskulatur, was sich in der Folgezeit auch in Füllungsdruck und Füllungsvolumen äußert.

C Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wie Unruhe, Herzklopfen, z.T. starke Kopfschmerzen auch noch Stunden später, Schwitzen, Kälteschauer und Händetremor traten bei 7 der 12 Probanden in Erscheinung, und zwar gleichermaßen und bei denselben Probanden unter Etilefrin wie unter der Kombination. Demgegenüber zeigten sich bei der Gabe von DHE keinerlei Nebenwirkungen. Daraus läßt sich schließen, daß auch in der Kombination die Nebenwirkungen des Etilefrin voll in Erscheinung treten, und daß DHE wahrscheinlich keinen Anteil daran hat, sie aber auch nicht abschwächt.

D Zusammenfassender Vergleich der Substanzwirkungen - Vorteile und Nachteile von IK-28

In der Kombination bleibt die herzdynamische Wirkung des Etilefrin voll erhalten. Dies zeigt sich in einer kräftigen Blutdrucksteigerung und mäßigem Frequenzanstieg unter IK-28 wie unter Etilefrin allein.

Die bei Etilefrin-Gabe geringe, jedoch signifikant ausgewiesene, Abnahme des diastolischen Druckes wird durch DHE-Wirkung in der Kombination rückgängig gemacht.

Im venösen Kreislaufbereich hat IK-28 einen knapp drei Stunden anhaltenden, signifikant stärkeren Effekt auf periphere Venen. Er äußert sich in höherem Anstieg des Venendruckes und größerer Abnahme der Kapazität und ergibt sich durch ein Zusammenwirken einer Aktivität an venösen α-Rezeptoren -hauptsächlich unter DHE- mit hämodynamischen und neuralen Faktoren - hauptsächlich unter Etilefrin.

Die Venenkapazität ist derjenige Parameter, der sich unter der Kombination am stärksten von der Einzelsubstanzwirkung abhebt. Offensichtlich potenziert sich hier die unter beiden Wirkstoffen vorhandene, jedoch bei DHE stärker zu beobachtende, Volumenabnahme.

Im Gegensatz dazu zeigt der anhand des Durchmessers bestimmte Dehnungszustand peripherer Venen keine verstärkte Änderung unter der Kombination, sondern er verhält sich etwa zwei Stunden lang wie bei DHE. Anschließend kehrt der Durchmesser bei IK-28-Medikation wieder auf seinen Ausgangszustand zurück, während er unter DHE im reduzierten Bereich bleibt und sich dieses Verhalten signifikant von dem unter den beiden anderen Medikamenten abhebt. Bei Etilefrin-Gabe ist der Effekt auf den Handvenendurchmesser im gesamten Zeitablauf gering.

Auffällig ist die Tatsache, daß der Wiederanstieg des Durchmessers bei IK-28 und bei Etilefrin zur gleichen Zeit beginnt. Diese Beobachtung läßt vermuten, daß ein störender Einfluß des Etilefrin die konstriktorische DHE-Wirkung beeinträchtigt. Bestärkt wird diese Annahme dadurch, daß nach spätestens drei Stunden unter der Kombination Venendruck und -Kapazität dem Verhalten des Durchmessers folgen.

Über die Art der Effektabschwächung bzw. der störenden Einflußnahme des Etilefrin auf die Venenwirkung des DHE wurden vier Hypothesen angeboten, die nach dem bisherigen Stand der Forschung denkbar wären.

Abschließend muß festgestellt werden, daß die Kombination außer einer vorübergehenden Wirkungsverstärkung auf Venendruck und -Kapazität keinen verstärkten Effekt auf periphere Venen hat, und daß vor allem in der Dauerwirkung auf den Handvenendurchmesser sich das Dihydroergotamin -obwohl es in unverzögerter Form gegeben wurde- überlegen zeigt. Rechnet man dazu noch, daß unter DHE in dieser Studie keinerlei Nebenwirkungen auftraten, während sie unter der Kombination recht spürbar waren, so bringt IK-28 offensichtlich keinen Vorteil.

Vielleicht wäre die Kombination dennoch sinnvoll, wenn das Mengenverhältnis geändert würde, mit einer Erhöhung des DHE-Anteils gegenüber der Etilefrinmenge, so daß die Blutdrucksteigerung, wenn auch in geringerem Maße, erhalten bliebe: günstig bei Hypotonie und Orthostase-Syndrom; andererseits aber die Venenkonstriktion des DHE in ihrer Stärke und Dauer erhalten bliebe: günstig bei Varikosis und postthrombotischem Syndrom, sowie ebenfalls beim Orthostasesyndrom. Dies auszuprobieren, müßte einer neuen Untersuchungsreihe vorbehalten bleiben.

5. ZUSAMMENFASSUNG

An 12 gesunden Probanden wurde eine Kombination von Etilefrin in Depotform und Dihydroergotamin in unverzögerter Form bei oraler Gabe hinsichtlich ihrer Wirkung auf Herzfrequenz, Blutdruck, Handvenendurchmesser sowie Venendruck und -Kapazität mit der Fragestellung untersucht, ob die Kombination eine Wirkungsverstärkung zeige.

Bei der Herzfrequenz und den arteriellen Parametern ergab sich eine Parallelität zwischen der Kombination und Etilefrin. Im Venendurchmesser zeigte die Kombination über knapp zwei Stunden einen DHE-gleichen Effekt, von da an war die DHE-Wirkung deutlich überlegen, während der Durchmesser unter der Kombination auf den Ausgangszustand zurückkehrte. Lediglich in Venendruck und -Kapazität manifestierte sich eine additive Wirkung bei der Kombination; diese hielt ebenfalls nur für zwei Stunden an, denn anschließend ließ sich auch hier kein signifikanter Unterschied zu den Einzelsubstanzen mehr feststellen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

ADDICKS, J., WESTERMANN, K., WITZLEB, E.
Über das Verhalten von Venentonus und peripherem Venendruck in oberflächlichen Hautvenen nach i.v.-Injektion von N-Aethyl-Norphenylephrin.
Z. Kreisl.-Forsch. 57, 730 - 737 (1968)

AELLIG, W.H.
Venoconstrictor effect of dihydroergotamine in superficial hand veins.
Eur. J. clin. Pharmacol. 7, 137 - 139 (1974)

AELLIG, W.H.
Studies on the venoconstrictor effect of ergot compounds in man.
Triangle 14, 39 - 46 (1975)

AELLIG, W.H.
Influence of Ergot compounds on compliance of superficial hand veins in man.
Postgrad. Med. J. 52 Suppl. 1, 21 - 23 (1976)

AELLIG, W.H.
Venentonisierende Wirkung von Ergotalkaloiden, untersucht an oberflächlichen Handvenen in situ.
Cardiology 61 Suppl. 1, 302 - 308 (1976)

AELLIG, W.H., NÜESCH, E.
Comparative pharmacokinetic investigation with tritium-labeled ergotalkaloids after oral and intravenous administration in man.
Int. J. clin. Pharmacol. 15, 106 - 112 (1977)

AMINU, J.M., VERE, D.W.
The effects of oral propanolol on the distensibility of resting superficia l veins in man.
Clin. Sci. 42 : 3 P (1972)

ANKERHUS, J., HANSEN, E.

A controlled trial with a new preparation of etilefrini chloridum with prolonged effect (Effortil (R) Prolongatum) on orthostatic reactions.

Curr. Ther. Res. 11, 338 - 343 (1969)

BEVEGARD, S., CASTENFORS, J., LINDBLAD, L.E.

Circulatory effects of dihydroergotamine in patients with disturbed sympathetic vasomotor control with special reference to postural hypotension.

Cardiology 61 Suppl 1, 322 - 332 (1976)

BIRKE, E.R.

Die Sympathikotone Orthostatische Dysregulation im Senium. Wirkung von Antihypotonika, ein Placebovergleich mit Etilefrin.

Med. Klin. 72, 1696 - 1702 (1977)

BONNET, M., BOOSEN, K.

Zur Anwendung der Effortil (R) - Depotdragées in der Pädiatrie.

Med. Mschr. 19, 320 - 322 (1965)

BUCHER, T.J., MÜLLER-SCHWEINITZER, E., STÜRMER, E.

In vitro demonstration of the existence of ß-adrenoceptors in human saphenous and canine femoral veins.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 280, 153 - 160 (1973)

COCEANI, F., WOLFE, L.S.

On the action of prostaglandin E_1 and prostaglandins from brain on the isolated rat stomach. Can. J. Physiol. Pharmacol. 44, 933 - 949 (1966)

COLEMAN, A.J., LEARY, W.P., ASMAL, A.C.

The cardiovascular effects of Etilefrine.

Eur. J. Clin. Pharmacol. 8, 41 - 45 (1974)

COLLIER, J.G., NACHEV, C., ROBINSON, B.F.

Effect of catecholamines and other vasoactive substances on superficial hand veins in man.

Clin. Sci. 43, 455 - 467 (1972)

ECHT, M., LANGE, L.

Die Beeinflussung des venösen Gefäßtonus durch Effortil(R).

Münchner Med. Wschr. 114, 1418 - 1420 (1972)

FALKAY, G., HERCZÉG, J., KOVÁCS, L.

Effect of beta-mimetic isoxsuprine on prostaglandin biosynthesis in pregnant human myometrium in vitro.

Life Sciences 23, 2689 - 2696 (1978)

FROST, B.R., FREWIN, D.B., GERKE, D.C.

The effects of etilefrine on blood vessels in the rat tail.

J. Pharm. Pharmacol. 29, 272 - 275 (1977)

GARBE, W.E., CLASEN, J.

Kontrollierter Vergleich von Dihydroergotamin und Etilefrin beim Orthostasesyndrom.

Med. Welt 29, 939 - 942 (1978)

HÄHNEL, J.

Herz- und Kreislaufreaktionen von Hypotonikern bei vergleichender Kurz- und Langzeittherapie von Dihydroergotamin und Etilefrin.

Z. Kardiologie u. Angiologie in Klin. u. Praxis 10, 230 - 235 (1978)

HENGSTMANN, J.H., WEYAND, U., DENGLER, H.J.

The physiological disposition of etilefrine in man. Europ.

J. Clin. Pharmacol. 9, 179 - 187 (1975)

HILDEBRAND, K.H., BLOCK, A., JACOBI, I.

Experimentelle und klinische Erfahrungen mit einem Kollaps- und Hypotoniemittel aus der Adrianol-reihe.

Dtsch. med. Wschr. 37, 1225 - 1229 (1950)

INOUE, H., INOUE, K., ARNDT, J.O.
Die Interaktion von Dihydroergotamin und Etilefrinhydrochlorid an den Kapazitätsgefäßen der Wade des Menschen.
Z. Kardiol 69, 280 - 286 (1980)

KADEN, F., MÄURER, W., SCHÖMIG, A., SPOHR, U.
Wirkung von Etilefrin und Dihydroergotamin auf die Sympathikusaktivität bei Orthostase.
Dtsch. med. Wschr. 103, 1513 - 1517 (1978)

KAYSER-PETERSEN, E.
Therapie der orthostatischen Kreislauflabilität.
Fortschr. Med. 96, 1339 - 1342 (1978)

KOBINGER, W.
Über die unterschiedliche Beeinflussung von Widerstands- und Kapazitätsgefäßen durch verschiedene Sympathomimetica.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmakol. 252, 103 - 121 (1965)

LIMBOURG, P., JUST, H., LANG, K.F. a)
Beta-adrenerge Wirkung von Aethyl-Norphenylephrin (Effortil(R)) beim Menschen.
Intensivmedizin 11, 333 - 337 (1974)

LIMBOURG, P., JUST, H., LANG, K.F. b)
Positiv inotrope Wirkung von Etilefrinhydrochlorid (Effortil(R)).
Kardiologie 63, 530 - 541 (1974)

LINDMARK, G., MELANDER, S., NILSSON, B.A., ZADOR, G.
Inhibition of prostaglandin induced uterine activity in the second trimester of pregnancy by ß-mimetic adrenergic agents.
Prostaglandins 3, 481 - 489 (1973)

LOHMANN, F.W., GOTZEN, R., UNGEWISS, U.

Der Einfluß von Dihydroergotamin auf die Kreislaufveränderungen und die Funktion des Sympathischen Nervensystems in Orthostase.

Med. Welt 26, 1416 - 1420 (1975)

LOHMANN, F.W., GOTZEN, R., UNGEWISS, U.

Das Verhalten der Plasma-Noradrenalin-Konzentration in Orthostase vor und nach Dihydroergotamingabe,

Cardiology 61 Suppl. 1, 309 - 315 (1976)

Mc NAY, J.L.

Effect of selected drugs on arterial pressure response to upright posture.

Cardiology 61 Suppl. 1, 249 - 254 (1976)

MELLANDER, S.

Comparative effects of acetylcholine, butylnor-synephrine (Vasculat), noradrenaline, and ethyladrianol (Effortil) on resistance, capacitance, and precapillary sphincter vessels and capillary filtration in cat skeletal muscle.

Angiologica 3, 77 - 99 (1966)

MELLANDER, S., NORDENFELT, I.

Comparative effects of dihydroergotamine and noradrenaline on resistance, exchange and capacitance functions in the peripheral circulation.

Clin. Sci. 39, 183 - 201 (1970)

MELLANDER, S., NORDENFELT, I.

Peripheral and central circulatory effects of dihydroergotamine.

Postgrad. Med. J. 52 Suppl. 1, 17 - 20 (1976)

MEURER, K.A., GEUCHEN, H., LANG, R., HELBER, A.

Kreislauf- und Nierenfunktion bei Patienten mit orthostatischer Dysregulation unter dem Einfluß von Etilefrinhydrochlorid.

Herz/Kreisl. 10, 332 - 338 (1978)

MORITZ, F., TABORA, D.v.

Über eine Methode, beim Menschen den Druck in oberflächlichen Venen exakt zu bestimmen.

Dtsch. Archiv klin. Med. 98, 475 - 505 (1910)

MOSTBECK, A., PARTSCH, H., PESCHL, L.

Änderungen der Blutvolumenverteilung im Ganzkörper unter physikalischen und pharmakologischen Maßnahmen.

Vasa 6, 137 - 142 (1977)

MÜLLER-SCHWEINITZER, E.

Investigation on the mode of action of dihydroergotamine in human saphenous and dog saphenous and femoral veins.

Sonderdruck aus Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. Suppl. to vol. 279 (1973)

MÜLLER-SCHWEINITZER, E.

Studies on the peripheral mode of action of dihydroergotamine in human and canine veins.

Europ. J. Pharmacol. 27, 231 - 237 (1974)

NACHEV, C., COLLIER, J., ROBINSON, B.

Simplified method for measuring compliance of superficial veins.

Cardiovascular Research. 5, 147 - 156 (1971)

NORDENFELT, I., MELLANDER, S.

Haemodynamic effects of dihydroergotamine in orthostatic Hypotension.

Cardiology 61 Suppl. 1, 316 - 321 (1976)

OFFERMEIER, J., DREYER, A.C.

A comparison of the effects of noradrenaline, adrenaline and some phenylephrine derivatives on alpha-, beta$_1$- and beta$_2$-adrenergic receptors.

S. Afr. med. J. 45, 265 - 267 (1971)

RENNER, E., EDEL, H.H., GURLAND, H.J.

Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Äthyladrianol (Effortil$^{(R)}$) und Noradrenalin auf die Nierenhämodynamik des Gesunden.

Med. Klin. 60, 546 - 548 (1968)

RIECKERT, H., PAUSCHINGER, P.

Die Beeinflussung des peripheren Venentonus durch Dihydergot.

Ärztl. Forsch. 3, 99 - 101 (1967)

ROMANN, U.

Über die Wirkungen der sympathikomimetischen Substanzen Peripherin und Effortil auf Blut- und Venendruck, Puls- und Atemfrequenz und Vitalkapazität.

Hamburg, Med. Diss. 1953

SCHEPPOKAT, K.D., THRON, H.L., GAUER, O.H.

Quantitative Untersuchungen über Elastizität und Kontraktilität peripherer menschlicher Blutgefäße in vivo.

Pflügers Achr. 266, 130 - 149 (1958)

SCHNEIDER, K.W.

Untersuchungen über Veränderungen einiger Kreislaufgrößen unter der Wirkung sympathikomimetischer Substanzen.

Archiv für Kreislaufforschung 25, 1 - 101 (1957)

SCHUHMANN, R., SCHUHMANN, G., SEYBOLD, G.

Wirksamkeit einiger Kreislaufmittel bei oraler Applikation.

Med. Klin. 65/31, 1399 - 1409 (1970)

SPITZBARTH, H.

Erfahrungen mit Effortil bei arterieller Hypotonie.

Med. Klin. 50, 1593 - 1596 (1950)

STÜRMER, E.

Evidence for the presence of ß-receptors in human saphenous and dog femoral veins.

Sonderdruck aus Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. Suppl. to Vol 277 (1973)

STUCKE, W.

Erfahrungen mit Effortil(R)-Depotampullen.

Ther. Gegenw. 104, 963 - 967 (1965)

WEIDINGER, P., STEINBACH, K.

Die Wirkung von Dihydroergotamin und Propanolol im akuten Orthostaseversuch.

Wien. Klin. Wochenschr. 88, 236 - 238 (1976)

WHITE, C.B., UPWADIA, B.P.

Beta-adrenoceptors in the human dorsal hand vein and the effects of propanolol and practolol on venous sensitivity to noradrenaline.

Br. J. Clin. Pharmacol. 1, 99 - 105 (1975)

Herrn Professor Dr. H. Fischer danke ich sehr
für die Überlassung der Arbeit und besonders
für die freundliche Unterstützung bei der
Organisation der experimentellen Messungen.

LEBENSLAUF

Am 11. April 1945 wurde ich, Christa Lennert, als Tochter des Stabsintendanten Adam Lennert und seiner Ehefrau Maria, geb. Bingel, in Duderstadt/Niedersachsen geboren.

Die Grundschule besuchte ich in Heppenheim/Bergstr. und legte nach meiner Gymnasialzeit in Bensheim im Februar 1964 die Reifeprüfung ab.

Anschließend studierte ich an der Musikhochschule Mannheim Schulmusik und beendete dieses Fach im Dezember 1967 dort mit dem Staatsexamen. Ab Sommer 1966 hatte ich als zweites Fach ein Studium der Anglistik an der Universität Mannheim aufgenommen. Im Herbst 1968 wechselte ich nach Tübingen und schloß dort im Mai 1970 mein Englisch-Studium mit dem Staatsexamen in der großen Fakultas ab.

Im September 1970 begann ich meine Referendarzeit an einem Mannheimer Gymnasium und bestand im September 1971 am Seminar für Studienreferendare in Heidelberg das Pädagogische Staatsexamen.

Ich verließ im Mai 1975 als Studienrätin den Schuldienst und nahm ein Medizinstudium in Tübingen auf. Dort verbrachte ich die gesamte weitere Studienzeit und legte im März 1977 die Ärztliche Vorprüfung ab, weiterhin im März 1978 und im März 1980 den Ersten und Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Am 4. Mai 1981 beendete ich mein Studium mit dem Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Tübingen.